EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Georges LINOSSIER

VALENCE ET PARIS

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE JULES CÉAS ET FILS

1907

TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS

Licencié ès sciences physiques (1877).
Préparateur de chimie médicale et pharmaceutique à la Faculté de médecine de Lyon (1877).
Docteur en médecine (1882).
Chef des travaux de chimie médicale et pharmaceutique à la Faculté de médecine de Lyon (1882).
Agrégé de chimie à la Faculté de médecine de Lyon (1883).

Membre de la Société des sciences médicalea de Lyon (1886).
Membre de la Société de biologie (1900).
Correapondant national de l'Académie de médecine de Paris (1893).
Membre correspondant de la Société d'hydrologie (1893).
Membre correspondant de la Société de thérapeutique (1897).
Membre correspondant de la Société médicale des Hôpitaux de Paris (1898).
Membre correspondant de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon (1900).
Membre de la commission permanente des Eaux minérales au ministère de l'intérieur (1905).
Lauréat de l'Académie de médecine (Prix Desportes, 1898).

ENSEIGNEMENT

J'ai fait à la Faculté de médecine de Lyon, en qualité d'agrégé, ou comme suppléant de professeur, quinze cours ou conférences semestriels portant sur la chimie minérale, la chimie analytique, la toxicologie, l'hydrologie, la chimie biologique ; dirigé de 1882 à 1891 les travaux pratiques de chimie médicale, et, de 1891 à 1899, fait tous lea hivers, dans le service de clinique médicale de M. le profeseeur Bondet, un cours libre de chimie appliquée à la clinique.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Liste Chronologique

1. De la présence du plomb dans le sous-nitrate de bismuth. (Avec M. Chapuis). *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1878.
2. Quelques expériences sur la bile. *Thèse de la Faculté de Médecine de Lyon*, 1882.
3. Histoire des quinones. *Thèse d'agrégation*, G. Masson, éditeur, 1883.
4. A propos de la médication ferrugineuse. (Avec M. Debierre). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1885.
5. Sur le dosage du fer par la méthode de Marguerittte. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1885.
6. A propos des propriétés réductrices du pyrogallol. Action sur les sels de fer et de cuivre. (Avec M. Cazeneuve). *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, et *Bulletin de la Société chimique*, 1885.
7. Sur une prétendue synthèse du saccharose. (Avec M. Cazeneuve). *Journal de pharmacie et de chimie*, 1885.
8. Sur la présence du rouge de roccelline dans un safran. (Avec M. Cazeneuve). *Journal de pharmacie et de chimie*, 1886.
9. Les ptomaïnes et les leucomaïnes au point de vue de la médecine légale. *Archives de l'anthropologie criminelle et des sciences pénales*, 1886.
10. De la localisation du baryum dans l'organisme à la suite de l'intoxication chronique par un sel de baryum. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1887.

11. Sur une combinaison de l'hématine avec le bioxyde d'azote. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1887.
12. Sur le dosage des gaz dissous dans l'eau. *Annales de la Société des sciences industrielles*, 1887.
13. A propos du suc gastrique. *Lyon médical*, 1888.
14. Nouvelle méthode générale de séparation et dosage volumétrique des acides : Application au dosage de l'acide sulfurique. *Bulletin de la Société chimique de Paris*, 1888.
15. Dosage de l'acide phosphorique. *Bulletin de la Société chimique de Paris*, 1888.
16. Dosage du chlore. (Avec M. Lignon). *Bulletin de la Société chimique de Paris*, 1888.
17. Sur le dosage volumétrique des acides. *Bulletin de la Société chimique de Paris*, 1888.
18. Action de l'oxyde de carbone sur la germination. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1888.
19. A propos de l'action de l'oxyde de carbone sur la germination. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1889.
20. Contribution à l'étude de l'intoxication oxycarbonée *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1889.
21. Contribution à l'étude de l'intoxication oxycarbonée, (mémoire d'ensemble). *Lyon médical*, 1889.
22. Sur la recherche spectroscopique du sang. *Bulletin de la Société chimique*, 1888, et *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, 1889.
23. Les couleurs de la houille au point de vue de l'hygiène. *Lyon médical*, 1889.
24. Mycose expérimentale due au champignon du muguet. (Avec M. G. Roux). *Lyon médical*, 1889.
25. Recherches sur la morphologie et la biologie du champignon du muguet. Avec M. G. Roux). *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1889.
26. Sur la nutrition du champignon du muguet. (Avec M. G. Roux). *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1890.
27. Sur la fermentation alcoolique et la transformation de l'alcool en aldéhyde provoquées par le champignon du muguet. (Avec M. G. Roux). *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1890.

28. Recherches morphologiques sur le champignon du muguet. (Avec M. G. Roux). *Archives de médecine expérimentale*, 1890.

29. Recherches biologiques sur le champignon du muguet. (Avec M. G. Roux). *Ibid.*, 1890.

30. Sur la fermentation alcoolique et la transformation de l'alcool en aldéhyde provoquées par le champignon du muguet. (Avec M. G. Roux). *Bulletin de la Société chimique de Paris*, 1890.

31. Nouveau procédé de dosage de l'oxygène dissous dans l'eau. *Bulletin de la Société chimique de Paris*, 1891.

32. Sur une hématine végétale, l'aspergilline, pigment des spores de l'Aspergillus niger. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1891.

33. Sur une hématine végétale l'aspergilline, deuxième note. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1891.

34. Sur le dédoublement de l'acide lactique inactif par les moisissures. *Bulletin de la Société chimique de Paris*, 1891.

35. Action de l'acide sulfureux sur quelques champignons inférieurs et en particulier sur les levures alcooliques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.

36. Recherches sur le vibrion septique. Résumées dans : Arloing. *Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies*, 1892.

37. Etude critique des résultats fournis par l'analyse du suc gastrique. *Congrès des Sociétés savantes*, avril 1893.

38. Contribution à l'étude de l'action des alcalins sur la digestion gastrique chez l'homme. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Mémoire communiqué à l'Académie de Médecine*, séance du 28 mars 1893, et publié *in extenso* dans les *Archives générales de médecine*, numéro de juin 1893.

39. Sur un cas de dyspepsie avec chimisme variable. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Revue de médecine*, 1893.

40. La recherche des produits de digestion dans les liquides gastriques. Sa valeur séméiologique. *Comptes rendus de la Société de biologie*, janvier 1894.

41. Intoxication par le chromate de plomb. (Avec M. Roque). *Province médicale*, 1894.

42. Note sur l'absorption du gaïacol par la peau. (Avec M. Lannois). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 3 février 1894.

43. Note sur l'absorption des vapeurs de gaïacol par la peau. (Avec M. Lannois). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 3 mars 1894.

44. Recherches sur l'absorption du gaïacol par la peau. (Avec M. Lannois). *Bulletin de la Société de thérapeutique*, avril 1894.

45. Influence de la quantité et de la température des boissons sur la marche de la digestion. *Congrès des Sociétés savantes*. Paris, mars 1894. Extrait in *Semaine médicale*, p. 171, 1894.

46. Contribution à l'étude du mérycisme chez l'homme, et en particulier de son mécanisme. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Revue de médecine*, 10 mars 1894.

47. Note sur le mécanisme de la rumination chez l'homme atteint de mérycisme. (En collaboration avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 25 mars 1894.

48. Valeur clinique du chimisme stomacal. *Comptes rendus du premier congrès de médecine interne*, Lyon 1894.

49. Action du bicarbonate de soude sur la sécrétion gastrique. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Communication au premier congrès français de médecine*, Lyon 1894, et *Bulletin général de thérapeutique*, 15 décembre 1894.

50. Sur l'action analgésique du bicarbonate de soude dans les affections digestives. *Bulletin médical*. 24 mars 1895.

51. Sur l'absorption de l'acide salicylique par la peau. (Avec M. Lannois). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1895.

52. Contribution à l'étude de la glycosurie alimentaire. Glycosurie alimentaire chez l'homme bien portant. (En collaboration avec M. Roque) *Archives de médecine expérimentale*, mars 1895.

53. Notes d'urologie. Appareil pour le dosage de l'urée. *Lyon médical*, 21 juin 1896.

54. Action du bicarbonate de soude sur la sécrétion gastrique. (A propos du mémoire de Reichmann). *Bulletin général de thérapeutique*, 1896.

55. De l'absorption des médicaments par la peau saine. Application à la médication salicylée. (Avec M. Lannois). *Bulletin de l'Académie de médecine*, *séance* du 24 mars 1896, et *Bulletin général de thérapeutique*, 1896.

56. Comment doit-on prescrire le bicarbonate de soude dans les dyspepsies ? *Journal des praticiens*, 11 avril 1896.

57. Rapports de l'acidité gastrique et de l'acidité urinaire. *Comptes rendus de la 25e session de l'Association française pour l'avancement des sciences*, Tunis, 1896.

58. Note sur l'absorption du salicylate de méthyle par la peau saine. (Avec M. Lannois). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1896.

59. Traitement du rhumatisme par les applications locales de salicylate de méthyle. (Avec M. Lannois). *Comptes rendus du 3e Congrès de médecine interne*, Nancy, 1896, et *Lyon médical*, 1896.

60. Le pronostic chimique de l'albuminurie. *Comptes rendus du 3e Congrès français de médecine*, Nancy, 1896.

61. Action des eaux minérales sur la nutrition. *Rapport au Congrès international d'hydrologie de Clermont*, 1896, reproduit dans le *Bulletin médical* du 4 octobre 1896.

62. Sur l'absorption cutanée de l'iode, de l'iodoforme, et de l'iodure d'étbyle. (Avec M. Lannois). *Bulletin de l'Académie de médecine*, 27 avril 1897.

63. Note sur la digestion pancréatique chez les hyperchlorhydriques *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1er mai 1897.

64. Cathétérisme digital du pylore pour sténose spasmodique de cet orifice dans un cas de cancer de l'estomac. *Lyon médical*, janvier 1898.

65 Maladie de Reichmann et sténose pylorique. *Semaine médicale*, 16 février 1898.

66. Influence de la réaction de l'urine sur l'élimination du bleu de méthylène. (Avec M. Barjon). *Comptes rendus de la Société de biologie*, séance du 19 mars 1898.

67. Sur les applications locales de salicylate de méthyle. (Avec M. Lannois). *Bulletin de l'Académie de médecinc*, 22 mars 1898.

68. Eruption médicamenteuse due à l'exalgine. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 23 mars 1898.

69. Contribution à l'étude des ferments oxydants. Sur la peroxydase du pus. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 26 mars 1898.

70. Sur la recherche et le dosage de petites quantités de sucre. *Comptes rendus du 4e Congrès français de médecine*, Montpellier, 1898.

71. Action du formol sur la digestion. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 25 mai 1898.

72. Procédé clinique d'examen du contenu gastrique. *Bulletin général de thérapeutique*, 1898.

73. A propos de l'opothérapie du diabète. Note sur deux cas de diabète traités sans résultat par le foie cru et l'extrait de foie. *Lyon médical*, 12 mars 1899.

74. Recherche et dosage de la pepsine dans le contenu gastrique des dyspeptiques. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, mars, 1899.

75. Les maladies de l'estomac, revue critique. *Archives générales de médecine*, mai 1899.

76. Valeur clinique de l'épreuve de la glycosurie alimentaire. *Archives générales de médecine*, mai 1899.

77. Influence comparée des principaux alcools de fermentation sur l'action des diastases. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 11 novembre 1899.

78. Un cas de démorphinisation au cours de la fièvre typhoïde. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 17 novembre 1899.

79. A propos de la médication chlorhydropepsique. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 6 décembre 1899.

80. Le lavage de l'estomac dans les gastrorragies. *Bulletin de l'Académie de médecine*, séance du 5 mars 1900.

81. Variabilité des sécrétions chez les neurasthéniques. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 1900.

82. Sur un procédé de recherche et de dosage de la trypsine, et généralement des ferments capables de dissoudre la gélatine. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 24 mars 1900.

83. Hygiène du dyspeptique. *Un volume in-8° de XII-388 pages de la bibliothèque d'hygiène thérapeutique* du Professeur Proust. (Paris, Masson, éditeur, 1900).

84. Les maladies de l'estomac, revue critique. *Archives générales de médecine*, mai 1900.

85. A propos de l'intoxication intestinale. Toxines vraies et toxines relatives. *Presse médicale*, 12 mai 1900.

86. A propos de l'intoxication hydatique. (Avec M. Barjon). *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 7 décembre 1900.

87. L'hyperchlorhydrie et son traitement. *Journal des praticiens*, 15 décembre 1900.

88. Remarques sur la mesure de l'acidité urinaire. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, séance du 22 décembre 1900.

89. Influence des troubles gastro-intestinaux sur l'apparition des douleurs fulgurantes du tabes. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 24 décembre 1900.

90. Les maladies de l'estomac. Revue critique. *Archives générales de médecine*, janvier 1901.

91. Quelques remarques sur la pathogénie de la lithiase biliaire. Microbes et terrain. *Journal des praticiens*, 23 février 1901.
92. A propos de l'aërophagie. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1er mars 1901.
93. Le régime alimentaire des hyperchlorhydriques. *Presse médicale*, 13 mars 1901.
94. Note sur l'élimination du salicylate de soude par la bile. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 30 mars 1901.
95. Action des alcools de fermentation sur les poissons. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 21 décembre 1901.
96. Les maladies de l'estomac. Revue critique. *Archives générales de médecine*, janvier 1902.
97. Sur les substances précipitantes des albumines (précipitines) contenues dans certains sérums spécifiques. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 25 janvier 1902.
98. Sur la spécificité des sérums précipitants. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 8 mars 1902.
99. Sur quelques conditions de l'action des sérums précipitants. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*. 15 mars 1902.
100. Sur la spécificité des sérums précipitants. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 22 mars 1902.
101. Utilisation des sérums précipitants pour l'étude de certaines albuminuries. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 12 avril 1902
102. Quelques remarques sur la recherche médico-légale du sang à l'aide des sérums précipitants. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Bulletin de l'Académie de médecine*, séance du 25 mars 1902.
103. De l'insuffisance hépatique, et, en particulier, de son diagnostic par l'épreuve de la glycosurie alimentaire. *Comptes rendus du sixième Congrès français de médecine*, Toulouse 1902.
104. Sur une forme spéciale de diarrhée chronique liée à la lithiase biliaire. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 26 mars 1902.
105. Quelques remarques sur le régime des diabétiques. *Journal des praticiens*, 14 juin 1902.
106. De la variabilité de la ration d'entretien. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 24 décembre 1902.
107. Le lavage de l'estomac. Indications et contre indications. *Archives générales de médecine*, 0 janvier 1903.

108. Sur la méthode de comparaison en thérapeutique. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 25 février 1903.

109. Influence de l'orthostatisme sur le fonctionnement du rein. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 4 avril 1903.

110. Influence de l'orthostatisme sur la sécrétion urinaire au point de vue séméiologique. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 4 avril 1903.

111. Influence de l'orthostatisme sur le fonctionnement du rein, (3e note). (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 9 mai 1903.

112. Note sur l'action néphrotoxique des injections de sérums normaux. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 25 avril 1903.

113. Sur l'amaigrissement des hyperchlorhydriques. *Journal des Praticiens*, 14 mars 1903.

114. La cure de Vichy dans les dyspepsies. *Bulletin général de thérapeutique*, 15 juillet 1903.

115. Action du chlorure de sodium sur la digestion gastrique dans les diverses formes de dyspepsie. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 16 janvier 1904.

116. Le régime dans les maladies du foie. (Rapport à la Société de thérapeutique). *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 24 février 1904.

117. Action de l'acide chlorhydrique médicamenteux sur la sécrétion chlorhydrique de l'estomac. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 11 janvier 1905.

118. Influence de l'orthostatisme sur le fonctionnement du rein à la fin de la grossesse. *Comptes rendus de la Société de biologie*, séance du 15 avril 1905.

119. Procédé simple de dosage du sucre et des substances réductrices dans l'urine. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 11 février 1905.

120. Le traitement salicylé du rhumatisme articulaire aigu. (Avec M. Lannois). *Journal des Praticiens*, 23 décembre 1905.

121. Remarques sur la toxicité des œufs. *Comptes rendus de la Société de biologie*, décembre 1905.

122. Traitement des dyspepsies par les eaux minérales. *Article du traité des maladies de l'estomac* de Soupault, Paris, 1906.

123 Action du bicarbonate de soude sur la sécrétion gastrique. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 7 avril 1906.

124. Les indications de l'intervention chirurgicale dans la lithiase biliaire. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 2 mars 1906.

125. Essai de différenciation des albumines du sérum chez les animaux de même espèce mais de race différente. (Avec M. G.-H. Lemoine). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 12 janvier 1907.

126. Du mécanisme de la rétention du bromure de potassium dans l'hypochloruration. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 16 mars 1907.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

ANALYSES [1]

I

ORGANISMES INFÉRIEURS

I. — *Recherches sur l'Aspergilline*

Sur une hématine végétale, l'aspergilline, pigment des spores de l'Aspergillus niger. *(Comptes rendus de l'Académie des sciences,* 1891*).* — **Sur une hématine végétale l'aspergilline,** 2e note. *(Comptes rendus de l'Académie des sciences,* 1891*).*

J'ai pu extraire en assez grande quantité des spores de l'*Aspergillus niger*, par une digestion prolongée avec de l'eau légèrement ammoniacale, le pigment noir auquel cette moisissure doit son nom. En ajoutant à la dissolution, fortement colorée, un faible excès d'acide chlorhydrique, on précipite intégralement la matière colorante en flocons amorphes, volumineux.

Ce qui donne un intérêt tout particulier à l'étude de cette substance, pour laquelle je propose le nom d'*aspergilline*, c'est sa remarquable analogie avec le pigment le plus important des vertébrés, l'hématine du sang.

(1) Les publications analysées ici sont celles qui présentent un intérêt médical ou du moins biologique. Le titre seul des autres figure sur la liste chronologique imprimée en tête de cette notice. Le nombre en est d'ailleurs très restreint. Agrégé des Facultés de médecine, c'est de parti pris que, dès le début de ma carrière, j'orientai dans le sens des applications de la chimie à la biologie et à la médecine mon enseignement et mes recherches. La nécessité, à la fin de mon agrégation, de me créer une situation en dehors de l'université n'a fait qu'accentuer dans un sens plus strictement clinique cette orientation.

C'est une poudre noire, à peu près insoluble dans l'eau, l'alcool, et les dissolvants neutres en général, mais très soluble dans les alcalis en solution aqueuse ou alcoolique, moins facilement dans l'alcool acidulé d'acide acétique. Ses solutions ammoniacales sont précipitées par l'eau de baryte comme les solutions ammoniacales d'oxyhématine. Ses solutions acides sont brunes, vertes en couche mince ; ses solutions alcalines sont d'un brun rouge. L'intensité de la coloration est suffisante pour qu'une solution à un millionième présente, sous une épaisseur de $0^m,10$, une teinte sensible. Une étude attentive du spectre de l'aspergilline a été faite à l'aide du spectrophotomètre de Gouy. L'absorption de la lumière est progressive du rouge au violet, avec deux augmentations brusques correspondant sensiblement aux longueurs d'onde 0,620 et 0,500.

Au contact de l'air, l'aspergilline brûle à haute température, en répandant une odeur de corne brûlée, et en laissant, comme l'hématine, un résidu rouge d'oxyde ferrique.

Les dissolutions d'aspergilline ne semblent pas altérées par la lumière solaire ; elles sont réduites par l'hydrosulfite de sodium ; le produit de la réduction exposé à l'air en absorbe très énergiquement l'oxygène, et la dissolution, qui, sous l'influence de l'hydrosulfite, avait viré au jaune d'or, reprend très rapidement la teinte brune de l'aspergilline.

Cette réduction ne peut être réalisée, non plus que pour l'oxyhématine, ni par le vide, ni par la putréfaction.

Ces constatations sont importantes à plus d'un titre.

1° Il est intéressant de trouver dans une moisissure une substance aussi complètement analogue à l'hématine du sang que l'est l'aspergilline; car, quelques différences que puisse dévoiler, entre les deux pigments, une étude chimique plus approfondie, il n'en subsistera pas moins entre eux des ressemblances frappantes : analogie dans les caractères physiques ; présence dans les deux molécules d'une quantité notable d'un même métal, le fer ; enfin propriété commune de fournir par un réducteur énergique, mais non par le vide ni la putréfaction, un produit de réduction oxydable au contact de l'air, et régénérant, par suite de cette oxydation, la substance primitive. Ce sont là des ressemblances suffisantes pour justifier le nom d'*hématine végétale* que j'ai donné à l'aspergilline dans le titre de mon mémoire.

2° Il est vraisemblable que l'analogie de propriétés doit être corrélative d'une analogie de fonctions : les caractères que j'ai mis en lumière dans l'aspergilline, et notamment la propriété de fixer l'oxygène de l'air pour le céder aux substances réductrices, autorisent à lui supposer,

dans l'organisme végétal, une fonction respiratoire. Cette déduction, même avec les réserves dont je suis obligé de l'accompagner, a d'autant plus d'importance que nos connaissances sur le rôle des pigments dans les champignons inférieurs sont à peu près nulles.

3° M. Raulin, dans son remarquable travail sur l'*Aspergillus niger*, avait constaté que la suppression du fer dans le liquide nutritif dont il a donné la formule, non seulement diminue le poids de la récolte, mais, contrairement à ce qui se passe quand on retranche du milieu nutritif un autre élément utile à la plante, apporte un obstacle à la formation des spores.

J'apporte l'interprétation de ce fait : c'est que, en l'absence du fer qui entre dans sa constitution, le pigment des spores ne peut se former.

II. — *Recherches sur le champignon du muguet*

(Avec M. G. Roux).

Recherches sur la morphologie et la biologie du champignon du muguet. *(Comptes rendus de l'Académie des sciences,* 1889). — **Mycose expérimentale due au champignon du muguet.** (*Lyon médical,* 1889). — **Sur la nutrition du champignon du muguet.** (*Comptes rendus de l'Académie des sciences,* 1890). — **Sur la fermentation alcoolique et la transformation de l'alcool en aldéhyde provoquées par le champignon du muguet.** *(Comptes rendus de l'Académie des sciences, et Bulletin de la Société chimique de Paris,* 1890*)*. — **Recherches morphologiques sur le champignon du muguet.** *(Archives de médecine expérimentale,* 1890). — **Recherches biologiques sur le champignon du muguet,** *(Ibid.* 1890).

I. — **Morphologie.** — On sait que le muguet se présente dans les cultures, soit sous la forme de cellules isolées ressemblant aux cellules de levure, soit sous la forme de filaments plus ou moins enchevêtrés toujours mélangés de formes levures. Je l'ai étudié avec soin sous ces deux aspects, dans de nombreux milieux de culture ; j'ai de plus, dans des conditions très étroites de milieu nutritif, de température, etc., observé et décrit pour la première fois une troisième forme sporifère.

Elle est caractérisée par l'apparition, à l'extrémité de certains filaments, de cellules très exactement arrondies, à protoplasma d'abord très finement granuleux et peu réfringent, se résolvant ensuite en grosses granulations, qui entourent comme d'une calotte sphérique un globule

central hyalin (fig. 1, 3, 4). La membrane d'enveloppe de cette cellule terminale s'épaisit considérablement et prend une consistance vitrée; elle s'ouvre par compression artificielle, en un point qui est toujours

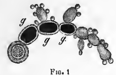


Fig. 1

Chlamydospore jeune à l'extrémité d'une chaîne de cellules. Les cellules préterminales *g*, *g*, *g* sont gorgées de glycogène.

topographiquement le même, par une fente en V, à travers laquelle granulations et globule central peuvent s'échapper au dehors (fig. 2). Au cours des processus chimiques très intéressants dont cette cellule est le siège, on voit apparaître, dans les articles filamenteux qui la précèdent immédiatement, du glycogène (fig. 1), qui pénètre ensuite

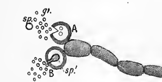


Fig. 2.

Deux chlamydospores terminales placées côte à côte dont on a provoqué la déhiscence par pression.

A. — Issue rapide du globule central *sp* et des granulations périphériques *gr*.

B. — Issue du globule central fixé dans sa forme par l'acide osmique et étranglé dans la fente.

dans son intérieur, et disparaît des articles préterminaux, lorsque les grosses granulations de la cellule terminale se résolvent à leur tour. Le globule central agrandi s'entoure alors d'une fine membrane d'enveloppe, et persiste seul au centre de la cellule-mère (fig. 4 B). Celle-ci reste indéfiniment intacte dans les milieux où elle a pris naissance;

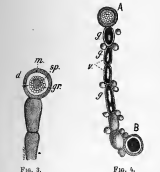


Fig. 3. Fig. 4.

Fig. 3. — Chlamydospore plus avancée, à sa phase mûriforme ; *gr*, granulations périphériques ; *sp*, globule central ; *m*, membrane d'enveloppe très épaissie.

Fig. 4. — Chlamydospores à chacune des extrémités d'un filament ; en A phase mûriforme et cellules prœterminales vacuolaires se vidant de leur glycogène *g*, *g*, *g* ; en B chlamydospore adulte, disparition des granulations périphériques.

mais j'ai pu très nettement saisir sur le fait la germination du globule central, lorsqu'on le transporte sur des fraises ou sur des cerises crues mais flambées (*Fig. 5*). Cette forme durable du champignon du muguet a très probablement besoin, pour germer dans la nature, d'un habitat encore inconnu, de même qu'il doit exister un autre habitat sur lequel cette forme apparaît et se développe.

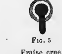


Fig. 5

Fraise crue. Chlamydospore germant.

La découverte de ces *chlamydospores* m'autorise à rayer le muguet du genre saccharomyces, et à réserver sa véritable place taxonomique. On verra plus loin que des considérations d'ordre chimique m'ont conduit à une conclusion identique.

II. — **Conditions de variabilité de la forme du muguet.** — Les quelques tentatives faites, avant mes recherches, pour rattacher les variations de forme du muguet aux conditions chimiques ou physiques de son développement, n'avaient mis en lumière que quelques faits particuliers, tels que l'influenee de la température (Plaut), de l'état solide ou liquide du milieu (Plaut, Audry). Les lois générales, essentielles, de ces variations restaient inconnues. Mes expériences m'ont permis de les déterminer d'une manière assez certaine, pour pouvoir prédire à coup

sûr quelle forme affectera le muguet dans un milieu quelconque, de composition chimique définie, et dans des conditions physiques bien déterminées.

Les cultures sur milieux solides se prêtent mal à cette étude, parce que le muguet y présente une grande résistance à la filamentisation, résistance à laquelle M. Ch. Audry a eu le tort d'attribuer une importance trop exclusive. Les conclusions qui suivent résultent d'expériences de cultures dans des milieux liquides de composition chimique absolument définie :

L'étude de l'influence de l'aliment aux dépens duquel se développe le muguet, m'a conduit à une loi remarquable, qui — toutes autres actions pertubatrices étant momentanément écartées — peut s'exprimer ainsi :

Dans les cultures de muguet la complication de la forme croît avec le poids moléculaire de l'aliment.

En d'autres termes, plus la structure moléculaire de l'aliment se complique, plus le muguet a de la tendance à prendre la forme globulo-filamenteuse, plus les filaments deviennent longs et grêles.

C'est ce que démontrent les expériences suivantes :

Une solution de sels minéraux convenables est additionnée d'un aliment azoté simple, tel que du sulfate d'ammonium, puis répartie entre divers ballons. Dans chacun d'eux on ajoute un aliment hydrocarboné différent, on stérilise, on ensemence avec une trace de muguet, et, après quelques jours de séjour à l'étuve, on examine la récolte :

Si l'aliment hydrocarboné est l'alcool, la glycérine, le lactate de sodium, le glucose, la mannite, ou toute autre substance à poids moléculaire peu élevé, il ne se développe que des formes levures, (fig. 6).

Fig. 6.

Si c'est le saccharose, il apparaît des filaments courts et trapus, quand la quantité de saccharose est faible (fig. 7), plus allongés quand elle est abondante (fig. 8).

Si c'est la dextrine, la gomme arabique, les filaments deviennent plus grêles et enchevêtrés, et constituent parfois d'énormes bouquets auxquels sont appendues des formes levures. (fig. 9).

Cette même variation progressive de la forme se manifeste, quand on maintient constante, dans plusieurs milieux de culture, la nature de l'aliment hydrocarboné, en ne faisant varier que l'aliment azoté.

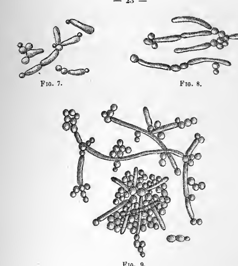


Fig. 7. Fig. 8.

Fig. 9.

Ainsi, si, dans le liquide à base de glucose où l'on n'a observé que des formes levures, on substitue au sulfate d'ammonium, aliment très simple, de l'albumine, dont le poids moléculaire est très élevé, la forme globulo-filamenteuse se substitue à la forme levure (fig. 10); mais, comme le muguet est avant tout destructeur d'hydrocarbonés, il est bien plus sensible aux variations de poids moléculaire dans cet ordre d'aliments, qu'aux variations analogues dans ses aliments azotés.

Fig. 10.

Il importe, dans de telles expériences, de ne faire varier que la nature et non la quantité des aliments, car cette quantité même a une influence sur la forme, influence que j'ai mise en évidence pour le saccharose.

A côté de l'influence déterminante de l'aliment, j'ai signalé certaines conditions adjuvantes, incapables de provoquer par elles-mêmes la fila-

mentisation, mais la facilitant beaucoup, dans les milieux dont la composition chimique est, par elle-même, favorable à cette filamentisation. Une des plus curieuses est celle des nitrates, qui ne sont pour le muguet ni un poison, ni un aliment, qui, ajoutés à un liquide à base de glucose, ne modifient pas l'aspect de la culture, mais en présence du saccharose, provoquent le développement d'une forme filamenteuse très compliquée. Les substances toxiques provoquent l'apparition des filaments, même dans les milieux de culture qui ne renferment que des aliments simples. Il semble qu'en présence de substances nuisibles au végétal, tous les aliments deviennent compliqués pour lui.

Enfin, toutes les cellules ne sont pas, au point de vue de leur aptitude à se développer sous telle ou telle forme, équivalentes. Ainsi, toute cellule qui, après une période de souffrance est transportée dans un liquide favorable à sa nutrition, manifeste une tendance remarquable, dans les premiers efforts de végétation, à prendre la forme globulo-filamenteuse. Il faut aussi faire entrer en ligne de compte l'accoutumance à certains aliments. Du muguet cultivé, pendant plusieurs générations dans des milieux où il affecte la forme globulo-filamenteuse, prend beaucoup plus facilement cette forme, quand on le transporte dans des liquides nouveaux, que ne ferait du muguet cultivé parallèlement pendant le même temps dans des milieux où la simplicité des aliments l'a maintenu à l'état de levure. Il y a dans ce fait l'indication très nette d'une tendance à la formation de races différenciées.

III. — **Influence des acides et des alcalis sur le muguet.** — Cette influence a été étudiée avec une précision extrême, par la comparaison des poids des récoltes obtenues, dans des conditions absolument identiques, au sein de quantités égales d'un même liquide nutritif, dont la réaction seule variait.

On peut déduire de cette comparaison les conclusions suivantes :

1° L'acide sulfurique arrête complètement, quand sa proportion dépasse un centième de molécule-gramme par litre (0 gr. 98), l'évolution du muguet ; un deux centième de molécule (0 gr. 49) manifeste déjà une action retardatrice fort nette.

2° L'acide tartrique ne semble pas dans la même proportion moléculaire (1/100 de molécule = 1 gr. 50) avoir la moindre influence sur le développement du champignon. 3 à 12 gr. par litre diminuent la récolte dans la proportion de 12 à 18 °/o. 24 grammes par litre ont même été

insuffisants pour arrêter le développement, mais ont réduit la récolte au quart de sa valeur.

3° Au point de vue morphologique, une acidité faible n'a aucune influence sur la forme du muguet. Quand la dose s'élève au point d'entraver notablement la végétation, les acides, comme toutes les substances toxiques semblent provoquer la filamentisation.

4° Une proportion faible d'alcali (1 gr. par litre de carbonate de sodium) ajoutée à un bouillon de culture, augmente la récolte obtenue en douze à quinze jours de végétation, dans la proportion de 50 à 70 %.

5° Si on élève la proportion d'alcali, il se produit d'abord un certain retard dans la végétation. Mais, si l'on abandonne pendant quelque temps les cultures à elles-mêmes, par le fait des transformations chimiques qui accompagnent le développement du muguet, l'alcalinité du milieu est saturée en partie, et la récolte croît dès lors beaucoup plus vite que dans les liquides moins alcalins au début.

6° Au point de vue morphologique, une alcalinité modérée tend à maintenir dans les cultures la forme levure exclusive ; une proportion d'alcali, assez forte pour entraver notablement la végétation, agit comme un corps toxique quelconque en provoquant la filamentisation.

Ces conclusions semblent de prime abord en contradiction avec les enseignements de la clinique. Les alcalis, et notamment les eaux minérales alcalines, passent en effet pour donner, dans le traitement du muguet, les meilleurs résultats ; mais la contradiction n'est qu'apparente et disparait devant une étude attentive des phénomènes. En effet :

1° J'ai dit qu'une alcalinité un peu forte a pour premier effet de ralentir la végétation du muguet, jusqu'au moment où elle est en partie saturée par le fait même des réactions chimiques qui accompagnent cette végétation. Si on empêche cette saturation par des additions répétées d'alcali — c'est ce que l'on cherche à réaliser dans la bouche — on peut rendre permanent cet état initial de gêne.

2° Il est possible que l'alcalinité, tendant à ramener le muguet à la forme levure exclusive, le rende moins cohérent et plua facile à détacher de la muqueuse.

3° Enfin, les alcalis ont sur le muguet une action indirecte des plus remarquables et des plus imprévues, que mes expériences ont mise en évidence de la manière la plus nette. C'est la suivante :

Le muguet ne peut se développer aux dépens de la salive, qui ne renferme guère comme matière organique, que des substances de nature albuminoïde. Il doit donc trouver les matériaux de sa nutrition dans les

aliments introduits dans la bouche. Or, chez l'enfant, le seul aliment est le lait, et le lait ne se prête pas à la culture du muguet. Il n'en est pas de même du lait qui a subi l'action de la salive. Mes expériences démontrent que le lait mélangé de salive devient un bon aliment pour le muguet; mais, s'il est additionné en même temps de carbonate de soude, celui-ci empêche le dédoublement du lactose, et le muguet ne peut s'y développer.

Ce que je viens de dire du lactose peut s'appliquer à l'amidon qui est la base de l'alimentation hydrocarbonée chez l'adulte ; pas plus que le lactose, il n'est utilisable par le muguet, comme lui il le devient par l'action de la salive, mais les alcalis entravent cette action.

Le muguet, traité par les alcalis dans la bouche, meurt donc de faim, et non de l'action directe des alcalis.

En dehors de l'intérêt qu'offrent, au point de vue spécial de la théorie du traitement alcalin du muguet, les expériences que je viens de rapporter, elles empruntent un intérêt plus général de la notion nouvelle qu'elles nous apportent du rôle dans l'organisme de certains antiseptiques.

Ce fait d'un composé chimique, qui favorise *in vitro* le développement d'un organisme inférieur, et l'entrave *in vivo* n'est pas unique. C'est dans des actions latérales analogues à celles que j'ai mises en lumière pour le muguet, qu'il faudra, en pareil cas, chercher l'explication de ces phénomènes paradoxaux.

IV. — **Nutrition du muguet.** — L'étude des conditions de nutrition d'un champignon inférieur est, aujourd'hui que la découverte du polymorphisme de ces êtres a quelque peu ébranlé les distinctions d'ordre purement morphologique, un moyen précieux d'établir son individualité spécifique. Les recherches entreprises dans cette voie, bien que peu nombreuses encore, nous ont appris déjà que chaque être a ses besoins alimentaires propres, recherche tel aliment que dédaigne une espèce voisine, et réciproquement. Chacun provoque en outre dans les substances, aux dépens desquelles il se développe, des transformations caractéristiques. C'est ainsi que les levures, que leurs formes ne permettent pas de distinguer les unes des autres, manifestent nettement leur différence spécifique par la différence de composition des alcools et des acides gras qu'elles fournissent.

Ces considérations expliquent pourquoi j'ai cru devoir consacrer à l'étude de la nutrition du champignon du muguet de nombreuses expériences.

Comme tous les êtres vivants, le muguet emprunte sa substance à trois ordres d'aliments : *minéraux*, *hydrocarbonés*, *azotés*. Je les étudierai successivement.

A. — *Aliments minéraux.* — J'ai institué toute une série d'expériences pour démontrer l'influence de l'oxygène sur le muguet. En l'absence de ce gaz, le champignon ne se développe pas et finit même par périr. Ses récoltes sont d'autant plus abondantes que l'accès de l'air y est plus large, et sont plus belles dans l'oxygène que dans l'air.

Au point de vue des aliments minéraux solides du muguet, j'ai constaté qu'il se développe bien dans un liquide renfermant par litre :

Eau.	1,000
Phosphate de potassium . .	0,75
Sulfate de magnésium . . .	0,05
Sulfate de fer	0,02
Sulfate de zinc	0,02
Silicate de sodium.	trace.

Le tout additionné d'un aliment hydrocarboné et d'un aliment azoté convenables. L'addition à ce liquide d'autres substances minérales ne semble pas augmenter le poids des récoltes.

B. — *Aliments hydrocarbonés.* — J'ai cultivé du muguet dans d'égales quantités de liquides, renfermant, avec les substances minérales ci-dessus énumérées, du sulfate d'ammonium et un aliment hydrocarboné variable. Mes recherches ont porté sur 29 composés chimiques définis, dont la valeur nutritive peut être exprimée par les poids suivants des récoltes obtenues dans des temps égaux.

Les substances inscrites dans le tableau sous la désignation générale « composés aromatiques » sont le phénol, la résorcine, l'hydroquinone, la pyrocatéchine, le pyrogallol, la phloroglucine, l'orcine, l'acide gallique. L'expérience II diffère de l'expérience I en ce que les proportions de tous les aliments hydrocarbonés y furent doublées.

Mettant de côté la peptone, qui est à la fois un aliment azoté et hydrocarboné, on voit que c'est dans la famille des hydrates de carbone que le muguet trouve ses meilleurs aliments, et qu'ils semblent d'autant meilleurs que leur poids moléculaire est moins élevé.

NUMÉROS D'ORDRE	NATURE DE L'ALIMENT HYDROCARBONÉ	POIDS DES RÉCOLTES		RAPPORTS CENTÉSIMAUX	
		EXPÉRIENCE I	EXPÉRIENCE II	EXPÉRIENCE I	EXPÉRIENCE II
		Grammes	Grammes		
1	Peptone	. . . .	0,068	. . . . . .	154
2	Glucose	0,046	0,044	100	100
3	Saccharose	0,036	0,0325	78	74
4	Dextrine.	0,032	0,0305	70	69
5	Mannite	0,031	0,030	63	68
6	Alcool	0,0165	0,014	36	32
7	Lactate de sodium . . .	0,017	0.010	37	23
8	Acide lactique	0,012	0,0005	27	1
9	Gomme arabique	0,007	0,0075	15	17
10	Albumine	Impondérable	0,004	?	9
11	Glycérine	»	0,002	?	4,5
12	Acide tartrique	Développement très faible			
13	Tartrate alcalin				
14	Amidon	Développement insensible			
15	Lactose	»			
16	Erythrite.	»			
17	Aldéhyde	»			
18	Acétone	»			
19	Acide acétique.	»			
20	Acétate de sodium . . .	»			
21	Acide oxalique	»			
22	Oxalate de potassium. .	»			
23-29	Composés aromatiques .	»			

J'attire l'attention sur la remarquable concordance des deux expériences I et II. Non seulement les classements des aliments, d'après les poids de récolte, sont identiques, mais les rapports des poids de chaque récolte au poids de la récolte dans le glucose sont, dans les deux expériences, exprimés par des nombres très voisins. Cette concordance est une preuve précieuse de la valeur de ma méthode expérimentale.

Une seule exception est à signaler à propos de l'acide lactique : elle est facile à comprendre. Dans l'expérience I, le liquide renfermait 0,9 % de cet acide, et dans l'expérience II 1,8. L'excès d'acidité est devenu un obstacle au développement.

C. — *Aliments azotés.* — La valeur des divers aliments azotés du muguet a été appréciée de même par la comparaison des poids des récoltes obtenues dans d'égales quantités de liquides, renfermant, avec les substances minérales ci-dessus, du saccharose et un aliment azoté variable. Le tableau suivant résume les résultats de ces expériences.

NUMÉROS D'ORDRE	NATURE DE L'ALIMENT AZOTÉ	POIDS DES RÉCOLTES	RAPPORTS CENTÉSIMAUX
		Grammes	
1	Peptone	0,057	228
2	Leucine	0,028	112
3	Tartrate d'ammonium	0,025	100
4	Sulfate d'ammonium	0,023	92
5	Glycocolle	0,022	88
6	Tyrosine	0,021	84
7	Asparagine	0,021	84
8	Urée	0,013	52
9	Acétamide	0,012	48
10	Gélatine	0,006	24
11	Albumine	0,004	16
12	Chlorhydrate d'aniline	0,002	8
13	Azotate de sodium	0,0005	2
14	Pas d'azote	0,0005	2

Il est possible, ont le voit, de classer, d'après leur valeur nutritive, les aliments azotés du muguet en un certain nombre de groupes, qu'il est curieux de voir constitués par des substances chimiquement analogues.

Les peptones doivent être mises hors de pair. Elles constituent l'aliment azoté par excellence du muguet.

Les sels ammoniacaux n'ont qu'une valeur bien moindre.

A quelque distance au-dessous, les acides amidés (glycocolle, tyrosine, asparagine) forment un groupe d'aliments de valeur à peu près équivalente. On est surpris de voir s'en détacher la leucine, qui, dans plusieurs expériences, s'est montrée constamment supérieure aux sels ammoniacaux eux-mêmes.

Les amides neutres (urée, acétamide) constituent un autre groupe naturel de qualité alimentaire plus médiocre. Les matières albuminoïdes (gélatine, albumine) ne fournissent que des récoltes minimes. Le chlorydrate d'aniline, choisi comme un type des aliments azotés aromatiques, est à peu près inutilisable. Enfin les nitrates, qui sont, pour certains végétaux, un aliment supérieur aux sels ammoniacaux, ne sont nullement nutritifs pour le muguet.

Il ressort nettement de cette étude que les besoins alimentaires du muguet ne se confondent pas avec ceux de la levure de bière dont on a voulu le rapprocher.

Ainsi le muguet utilise l'alcool qui ne nourrit pas la levure, tandis qu'il ne se développe pas aux dépens de l'érythrite que la levure peut

assimiler. Le muguet se distingue aussi nettement des moisissures, dont Duclaux a fait à ce point de vue une étude interessante. Il n'assimile, en effet, ni l'acide acétique, ni les nitrates que l'*aspergillus niger* utilise fort bien.

V. — **Fermentations provoquées par le muguet.** — Le muguet est-il un ferment alcoolique ? Au moment où j'ai entrepris mes expériences, il n'existait à ce sujet dans la science aucune donnée précise, et nous n'avons pu enregistrer que des affirmations contradictoires sans expériences démonstratives à l'appui.

La question est aujourd'hui définitivement résolue : le muguet fait subir la fermentation alcoolique au glucose, au lévulose, au maltose ; il se développe aux dépens du saccharose sans le faire fermenter ni l'intervertir ; il est sans action sur le lactose. Dans un mélange de glucose et de lévulose, il s'attaque dès le début de la fermentation, aux deux sucres, mais détruit le premier en quantité plus grande. Le degré alcoolique maximum des liquides fermentés sous l'influence du muguet a été dans mes expériences 5,5.

Les produits accessoires de la fermentation sont, outre la glycérine et l'acide succinique, de l'acide acétique (jusqu'à 1/7e du poids de l'alcool), un peu d'acide butyrique. (Au maximum 1/17e de l'acide acétique) et une notable quantité d'aldéhyde.

La plus grande portion de l'aldéhyde et de l'acide acétique provient d'une oxydation ultérieure de l'alcool préformé. J'ai pu provoquer en effet cette oxydation sous l'influence du muguet ; mais je suis disposé à croire que le champignon ne pousse la transformation de l'alcool que jusqu'au terme aldéhyde, et que la formation de l'acide acétique aux dépens de cette dernière substance est exclusivement attribuable à l'action de l'air, sans intervention d'un phénomène biologique. Ce qui rend vraisemblable cette interprétation, c'est que l'aldéhyde est inutilisable pour le muguet et ne peut lui servir d'aliment.

Cette propriété de transformer l'alcool en aldéhyde n'avait été, avant mes recherches, signalée chez aucun organisme inférieur. On avait constaté, il est vrai, la présence de ce dernier corps dans le vinaigre, mais sa proportion y est toujours minime. Au contraire, dans l'action du muguet sur l'alcool, l'aldéhyde est à coup sûr le terme principal, et peut-être le terme définitif de l'oxydation.

L'étude de l'influence de la réaction du liquide fermentescible sur la marche de la fermentation m'a conduit à cette conclusion, que l'alcalinité

exalte les propriétés végétatives, et l'acidité les propriétés de ferment du champignon du muguet.

La constatation du rôle de ferment alcoolique du muguet semble au premier abord fournir un argument aux auteurs qui le rangent parmi les *saccharomyces*. L'étude attentive de la fermentation impose une conclusion tout opposée :

Par le degré alcoolique maximum du liquide fermenté, par la lenteur de la fermentation, par le rapport du poids de l'alcool formé au poids du sucre détruit (0,38 au lieu de 0,50), par le rapport du poids du sucre détruit au poids du végétal développé (16 et 19 au lieu de 34 dans des conditions aussi identiques que possible), par son incapacité à intervertir et à faire fermenter le saccharose, enfin par ses propriétés oxydantes à l'égard de l'alcool, le muguet s'éloigne des levures usuelles, et se rapproche des divers *mucors* capables de provoquer la fermentation alcoolique.

Ce n'est pas un des points les moins intéressants de ce travail, que la confirmation, fournie aux conclusions de mes études morphologiques par l'étude attentive des phénomènes chimiques dont s'accompagne la végétation du muguet.

VI. — **Mycose expérimentale due au muguet.** — En injectant, dans la veine auriculaire d'un lapin, une culture pure de muguet, j'ai provoqué chez l'animal une maladie rapidement mortelle, caractérisée par de

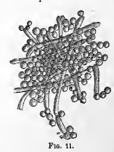


Fig. 11.

l'abattement, de l'inappétence, de l'anurie, et des troubles de l'équilibre, c'est-à-dire par tous les symptômes décrits dans l'*aspergillose*. Klemperer avait obtenu antérieurement un résultat analogue.

A l'autopsie, la substance corticale des reins se montre criblée de granulations blanches, ressemblant à des tubercules miliaires. Il en est de même du myocarde, où les granulations sont toutefois plus petites et moins abondantes ; dans la rate, le foie, les parotides, elles sont très rares; les poumons en renferment à peine deux ou trois ; les centres nerveux semblent absolument sains. On trouve dans le sang des cellules de muguet encore vivantes et capables de se développer quand on les transporte dans un milieu nutritif convenable, mais l'urine n'en renferme point. On ne put, malgré une recherche méticuleuse retrouver le champignon dans l'oreille interne (Je rappelle que Lichtheim avait attribué les troubles de déséquilibration dans l'aspergillose à la localisation du champignon dans le labyrinthe).

Examinés au microscope, les tubercules sont exclusivement constitués par le muguet sous sa forme globulo-filamenteuse (fig. 11). Quand la mort se fait attendre, les filaments enchevêtrés ont perdu toute vitalité et semblent privés de leur protoplasma.

III. — *Action de l'acide sulfureux sur quelques champignons inférieurs et en particulier sur les levures alcooliques*

(Annales de l'Institut Pasteur, 1891)

La pratique du mutage des vins, l'emploi de l'acide sulfureux pour la conservation des liquides fermentescibles, son usage comme antiseptique, donnent de l'intérêt à l'étude de l'action toxique de ce gaz sur les organismes inférieurs. On ne possède toutefois sur ce sujet, en dépit de nombreux travaux, que des notions assez confuses. J'ai cherché à combler, dans une certaine mesure, cette lacune, en déterminant la toxicité de l'acide sulfureux dissous à l'égard des levures alcooliques, et de quelques autres champignons inférieurs.

Mes expériences ont porté sur onze organismes, une levure de bière basse, une levure recueillie sur des raisins blancs, une levure trouvée à la surface des raisins de Corinthe, trois levures différentes extraites d'une fermentation spontanée de moût de fraises, la mycolevure de Duclaux, deux variétés de *mycoderma vini*, le champignon du muguet, *l'aspergillus niger*.

Les conclusions suivantes se dégagent de l'ensemble des expériences :

1° Une solution, renfermant un cinquième de son volume d'acide sulfureux, a détruit tous les champignons abandonnés à son contact pendant un quart d'heure, sauf le muguet, pour la destruction duquel la dose d'acide sulfureux a dû être portée à 500^{cc} par litre.

2° Si le contact est prolongé six heures, aucun champignon ne résiste à une solution renfermant un dixième de son volume, soit 100^{cc} d'acide sulfureux par litre.

3° Si l'action s'exerce pendant vingt-quatre heures, la dose toxique s'abaisse à un vingt-cinquième du volume, soit 40^{cc} par litre, sauf pour une des variétés de *mycoderma vini*, qui, dans une expérience sur trois, exigea pour sa destruction 100^{cc} par litre.

4° Enfin, si l'expérience est prolongée plusieurs jours, 20^{cc} par litre, soit un cinquantième de volume, suffisent pour détruire tous les champignons, sauf ce même *mycoderma vini*.

Ces doses témoignent d'une action énergique de l'acide sulfureux : il suffit de les exprimer en poids pour constater qu'elles sont comparables, et parfois inférieures aux doses actives des plus puissants antiseptiques. Ce sont : 1 gr. 35 par litre (1/750) si la durée du contact n'est que de quinze minutes ; 0 gr. 27 (1/3700) si la durée en est d'une heure ; 0 gr. 108 (1/9000) s'il est prolongé vingt-quatre heures, et enfin 0 gr. 054 (1/18000) si l'action toxique s'exerce pendant plusieurs jours.

La toxicité de l'acide sulfureux est exaltée par une élévation modérée de température, et surtout par la présence d'un acide minéral. C'est ainsi qu'une levure de raisins et le champignon du muguet ont été tués en six et vingt-quatre heures par un quatre-vingt-dix millième et un cent quatre-vingt millième d'acide sulfureux, c'est-à-dire que l'action antiseptique est décuplée, en présence d'une quantité d'acide sulfurique, qu'une expérience préalable avait démontrée incapable d'entraver le développement des deux organismes.

IV. — *Sur le dédoublement de l'acide lactique inactif par les moisissures.*

(Bulletin de la Société chimique de Paris, juillet 1891)

L'acide lactique de fermentation est-il dédoublable par certains organismes en deux isomères optiquement actifs, comme l'est, d'après les recherches de Pasteur, l'acide racémique ? Lewkowitsch, en 1883,

avait tenté de résoudre cette question, et, cultivant du *penicillium glaucum* sur une solution de lactate d'ammonium, avait constaté qu'après plusieurs semaines cette solution était devenue nettement dextrogyre.

Cette expérience ne constitue pas une démonstration suffisante de la possibilité de dédoubler l'acide lactique en deux isomères actifs. On ne peut admettre en effet *à priori*, que l'activité optique, qui se manifeste, au cours du développement d'une moisissure, dans son bouillon de culture, est nécessairement due à une fraction inutilisée de l'aliment aux dépens duquel elle se développe. Il est bien connu que les micro-organismes élaborent dans leur protoplasma des substances actives aux dépens des aliments les plus divers, et que ces substances actives peuvent se diffuser dans les bouillons de culture. Il est donc indispensable, avant d'émettre une conclusion sur la cause de l'activité optique du liquide dans lequel a végété un organisme inférieur, d'extraire la substance active, ou du moins de la caractériser par l'ensemble de ses réactions.

C'est ce que j'ai tenté de faire : j'ai cultivé sur une solution nutritive de lactate d'ammonium du *penicillium glaucum*, et j'ai pu ajouter à l'observation première de Lewkowitsch les constatations suivantes :

1° Le corps actif, qui se forme dans une telle expérience, est extractible par l'éther de sa dissolution préalablement acidulée.

2° Il est dextrogyre, et, en se combinant à l'oxyde de zinc, fournit un sel lévogyre. Le rapport des pouvoirs rotatoires de l'acide libre et de sa combinaison zincique, est le même que celui des pouvoirs rotatoires de l'acide paralactique et de son sel de zinc.

Il résulte de ces faits que l'acide lactique de fermentation est en réalité dédoublable par les moisissures en deux isomères actifs, dont l'un (le gauche) est utilisé en plus grande proportion pour la nutrition de la moisissure, tandis que l'autre (le droit), reste en excès dans le liquide. Je n'ai pu, malheureusement, compléter la démonstration par l'extraction de l'acide lactique droit à l'état pur, la quantité obtenue étant insuffisante pour cette extraction.

Un fait intéressant ressort encore de ces recherches, c'est que la moisissure, dans son état normal, attaque avec la même énergie les deux modifications optiquement actives de l'acide lactique ; ce n'est que quand sa vitalité est amoindrie, qu'elle manifeste des préférences et détruit avec plus d'activité la modification gauche.

V. — *Recherches sur le vibrion septique*

(Arloing. *Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies*, 1892).

Ces recherches sont restées inachevées. J'ai dû les interrompre, quand j'ai quitté mon laboratoire de la Faculté de médecine de Lyon. Les premiers résultats seuls ont été partiellement publiés par M. Arloing dans ses « Leçons sur la tuberculose et quelques septicémies ». Je ne résume ici que les faits rapportés dans cet ouvrage.

On sait que le vibrion septique de Pasteur provoque, dans le tissu cellulaire des animaux auxquels il est inoculé, de véritables fermentations accompagnées de dégagements gazeux. C'est à l'étude de ces fermentations que j'ai consacré ce travail.

Le caractère exclusivement anaérobie du vibrion septique, et la nécessité de recueillir les gaz, rendent nécessaire, pour une telle étude, l'emploi d'appareils spéciaux qu'il serait trop long de décrire ici. Qu'il me suffise de dire que la substance fermentescible est constamment dissoute dans du bouillon de cheval, qui, de tous les liquides, s'est montré le plus favorable au développement du microbe. (Je n'ai jamais pu obtenir de fermentation dans les solutions végétales les plus diverses : infusions neutralisées de foin, de touraillon, de malt, de pruneaux, de raves, moût de vin et de bière, etc.). Un peu de carbonate de chaux précipité, ajouté au mélange, est destiné à absorber au fur et à mesure de leur formation les produits acides de la fermentation. L'appareil est exactement privé d'air, ensemencé, et porté à l'étuve à 39°. La semence est généralement une goutte de sang recueillie dans le cœur d'un cobaye, au moment où il vient de succomber à la gangrène gazeuse.

C'est surtout sur la fermentation du glucose qu'ont porté mes recherches : après une première période, pendant laquelle elle se montre assez active, elle devient d'une lenteur désespérante. Après six mois et plus, il reste encore dans le liquide du sucre non transformé. Il se dégage de l'acide carbonique et de l'hydrogène, et l'analyse du résidu permet d'y déceler la présence des alcools éthylique et butylique normal, des acides formique, acétique, butyrique, paralactique et de traces d'acide succinique.

Ce qui rend cette étude à la fois attrayante et difficile, c'est la variabilité des produits de la fermentation : tantôt, au lieu d'un mélange d'acide carbonique et d'hydrogène, de l'acide carbonique seul se dégage ; l'acide paralactique semble, dans certains cas, le produit principal de la

transformation du sucre, dans d'autres il est absent ou à l'état de traces; l'alcool butylique normal est parfois en quantité presque égale à celle de l'alcool éthylique, il arrive que ce dernier est nbsolument pur. Il y a la même irrégularité dans les proportions des acides gras volatils.

Cette variabilité dans les produits ds la fermentation est un phénomène des plus intéressants. Pasteur l'avait observés dans les produits de la fermentation butyrique du lactate ds chaux ; mais ici elle pouvait, comme le fait rsmarquer Duclaux, être attribués à uns différence dans la nature des ferments. Dans l'étude du vibrion septiqus, les propriétés pathogènes de l'organisme, faciles à vérifier à l'issue de chaque expérience, permettent de s'assurer qu'il n'y a pas eu substitution de microbes et de rattacher les irrégularités de la fermentation à des modifications biologiques du ferment, modifications en rapport avec les conditions physiques et chimiques de son développement.

L'étude du déterminismc de ces modifications biologiques est malheureusement, non seulement très délicate, mais très longue, chaque fermentation durant, comme je le disais plus haut, plusieurs mois. La cause de variations qui me semblait la mieux établie, à l'heure où j'ai cessé ces recherches, était l'action de l'oxygène, soit sur la fermentation elle-même, soit sur ls microbe avant l'ensemencement.

Tout en poursuivant l'étude des fermentations du glucose, j'ai cherché l'action du vibrion septique sur un certain nombre d'autres substances fermentescibles : l'amidon subit une fermentation dont les termes ultimes semblent les mêmes que ceux d'une fermentation de glucose ; on trouve de plus constamment dans les liquides fermentés une érythrodextrine, sans trace de glucose. Le saccharose ne paraît pas être interverti, le lactose fermente avec activité, la glycérine mal, le lactate de chaux pas du tout. Ce dernier fait a une importance particulière ; il prouve que le vibrion septique est essentiellement différent du ferment butyrique de Pasteur, dont le rapprochent sa forme et son caractère essentiellement anaérobie.

J'ai sn vain tenté de constater la présencs de diastases dans les bouillons ds culture du vibrion septique. Je n'y ai trouvé ni sucrase, ni amylase, ni présure, ni pepsine.

Les bouillons de culturc du vibrion septique deviennent rapidement très toxiques ; par injection intraveineuse, ils peuvent tuer les chiens en moins de deux heures, à la dose de 5^{cc} par kg. d'animal. La substance active est retsnue en grande partie par le filtre Chamberland, elle est détruite par une température de 120°, elle est fortement altérée par l'alcool, et lentement par l'action de l'air.

II

ABSORPTION CUTANÉE

(avec M. Lannois)

Note sur l'absorption du gaïacol par la peau. *(Comptes rendus de la Société de biologie,* février 1894). — **Note sur l'absorption des vapeurs de gaïacol par la peau** *(Ibid.,* mars 1894). — **Recherches sur l'absorption du gaïacol par la peau.** *(Bulletin de la Société de thérapeutique,* avril 1894). — **Sur l'absorption de l'acide salicylique par la peau.** (*Comptes rendus de la Société de biologie,* 1895). — **De l'absorption des médicaments par la peau saine. Application à la médication salicylée·** *(Bulletin de l'Académie de médecine,* mars 1896). — **Note sur l'absorption du salicylate de méthyle par la peau saine.** *(Comptes rendus de la Société de biologie,* 1896). — **Sur l'absorption cutanée de l'iode, de l'iodoforme et de l'iodure d'éthyle.** *(Bulletin de l'Académie de médecine,* avril 1897). — **Sur les applications locales de salicylate de méthyle.** *(Bulletin de l'Académie de médecine,* mars 1890).

J'ai consacré à cette question, de 1894 à 1897, toute une série de mémoires, qui ont abouti à la première démonstration irréfutable des fonctions absorbantes de la peau saine, et à l'introduction dans la thérapeutique d'une médication nouvelle, les badigeonnages de salicylate de méthyle.

C'est à propos de l'action antithermique, signalée par Sciolla, des badigeonnages de gaïacol, que je fis mes premières expériences. Une discussion s'étant engagée à la Société des sciences médicales de Lyon sur le mode d'action de ces badigeonnages, les uns admirent, avec Sciolla, que le gaïacol est absorbé, les autres qu'il n'exerce qu'une action superficielle sur la peau, et n'abaisse la température que par un mécanisme réflexe.

Je démontrai, après Sciolla, qu'à la suite d'un badigeonnage de gaïacol, cette substance pouvait être retrouvée dans l'urine; mais cette

expérience ne constituait pas une démonstration de la réalité de l'absorption cutanée. On m'opposa que le gaïacol, dont j'avais constaté l'élimination, avait pénétré dans l'organisme par la voie pulmonaire, comme pénètre, d'après Merget, le mercure en frictions. Je répondis par une première expérience dans laquelle je comparai les quantités de gaïacol retrouvées dans l'urine du même malade, 1° après six heures de respiration à travers une serviette imprégnée de gaïacol, 2° après un badigeonnage de deux grammes de gaïacol, soigneusement enveloppé et pratiqué de manière à supprimer aussi complètement que possible l'absorption accidentelle de quelques vapeurs par le poumon ; dans le premier cas, l'urine renfermait 0,1 pour 1,000 de gaïacol, dans le second 0,9. La preuve que l'absorption avait bien lieu par la peau pouvait être considérée comme faite. Je tins à la rendre plus irréfutable encore, et je pratiquai un badigeonnage de gaïacol à un malade qui, pendant les quatre heures que dura l'expérience, respira exclusivement de l'air provenant de l'extérieur, et amené à la bouche par un large tube adapté à un masque à anesthésie par le protoxyde d'azote. Au bout des quatre heures, l'urine renfermait 2 gr., 8 de gaïacol par litre.

Cette première question tranchée, il fallait établir le mécanisme de l'absorption. Le gaïacol était-il absorbé par la peau saine à la suite d'une altération rendant celle-ci perméable ? L'était-il à l'état de vapeurs ? Cette seconde hypothèse est vérifiée par l'expérience suivante.

Exp. L'avant-bras d'un malade est enfermé dans un double manchon de toile métallique constitué par deux surfaces cylindriques concentriques distantes de un centimètre. Autour du cylindre extérieur on applique une bande de toile imprégnée de gaïacol, et on enferme le tout dans un sac de caoutchouc lié autour du bras. La ligature peu serrée est constituée par une bande recouverte elle-même de toile imperméable. Par excès de précaution, pour qu'aucune trace de gaïacol ne soit absorbée par le poumon, le malade, pendant le pansement, respire l'air d'une salle voisine au moyen du dispositif déjà décrit.

En huit heures, il s'élimina 0 gr. 475 de gaïacol par l'urine. L'absorption n'avait pu avoir lieu qu'à l'état de vapeurs : on ne peut supposer en effet une condensation de ces vapeurs sur la peau, et leur absorption ultérieure à l'état liquide, puisque le gaïacol n'était échauffé que par le rayonnement de la peau : une distillation de la partie la plus froide vers la plus chaude est inadmissible.

Dès ce premier mémoire, je montrais combien la voie épidermique pouvait être utilisable pour la thérapeutique : après un double badigeonnage de 5 grammes, je pus recueillir 3 gr., 7 de gaïacol par distillation de l'urine ; la proportion maximum par litre atteignit un moment le

chiffre élevé de 6 gr. 5. Avec des doses moindres, je dosai plusieurs fois dans l'urine 55 °/₀ de la quantité appliquée sur la peau.

L'absorption est très rapide ; un quart d'heure après le badigeonnage on peut déjà déceler le médicament dans l'urine. Sa proportion s'accroît peu à peu et atteint son maximum en une heure et demie à quatre heures. L'élimination est à peu près complète en 24 heures.

Malheureusement, au moment où je publiai ces recherches, la faveur de la créosote et du gaïacol dans le traitement de la tuberculose était en décroissance, et je ne parvins pas à déterminer le corps médical à en utiliser le résultat dans la pratique.

Je cherchai alors à engager dans une combinaison de propriétés physiques analogues à celles du gaïacol, un médicament d'une valeur incontestable, de manière à faire la démonstration thérapeutique de l'absorption cutanée, après en avoir fait la démonstration chimique. Je pensai à l'acide salicylique et à son éther méthylique, substance bien connue des chimistes, puisqu'elle constitue les neuf dixièmes de l'essence de Wintergreen commerciale, et avait même été, à cet état, l'objet de quelques applications thérapeutiques sans importance.

Je n'insisterai pas sur la démonstration de l'absorption cutanée du salicylate de méthyle, ni sur le mécanisme de cette absorption à l'état de vapeurs. Les expériences sont calquées sur celles que je viens de rapporter.

Le salicylate de méthyle s'absorbe très facilement. Il se saponifie dans l'organisme et s'élimine par le rein à l'état d'acide salicylique et d'acide salicylurique. J'ai retrouvé dans l'urine jusqu'à 35 °/₀ de l'acide salicylique déposé sur la peau, et je fais remarquer que ce nombre ne donne pas une mesure de l'intensité de l'absorption, car j'ai pu constater que l'élimination intestinale est très considérable. (Je fais remarquer que j'ai donné, à ce sujet, la première démonstration de l'élimination intestinale de l'acide salicylique chez l'homme).

L'élimination urinaire est très régulière, et reste constante ou augmente légèrement, si on répète pendant plusieurs jours de suite les applications sur la même surface cutanée.

Pour montrer que l'absorption des corps volatils est bien une fonction générale de la peau saine, j'étendis mes recherches à quelques autres substances. Je constatai, sans l'étudier en détail, l'absorption de l'eucalyptol. Je repris la question controversée de l'absorption de l'iode. Je montrai qu'il est absorbé facilement par la peau saine, que l'enveloppement des badigeonnages, en empêchant la diffusion des vapeurs, peut

rendre l'absorption jusqu'à 12 fois plus active chez le même malade, que l'absorption a encore lieu, bien que moins activement, quand l'iode est maintenu à une certaine distance de la peau.

Je montrai surtout que, contrairement à l'opinion générale, l'altération de l'épiderme par l'iode, bien loin de favoriser l'absorption, la rend plus difficile. C'est en effet au début de l'application, quand la peau n'a subi encore aucune modification apparente, que l'absorption se montre le plus active. J'ai fait voir d'ailleurs, par une expérience directe, que l'absorption du salicylate de méthyle était moindre chez un même malade, quand on avait fait précéder l'application d'un badigeonnage de teinture d'iode (La quantité d'acide salicylique éliminée par l'urine fut réduite de 33 °/₀).

L'iodoforme est absorbé plus facilement que l'iode, mais l'iodure d'éthyle surtout l'est dans des proportions qui permettraient de l'utiliser en vue d'un traitement ioduré dans un cas d'intolérance gastrique.

Enfin, M. Bourget ayant préconisé pour le traitement du rhumatisme une pommade à base d'acide salicylique et d'essence de térébenthine, et constaté que l'application d'une telle pommade est suivie d'une absorption incontestable d'acide salicylique, je me demandai si cette absorption n'était pas soumise aux lois que j'avais établies pour les différentes substances que je viens de citer.

L'acide salicylique n'est pas volatil à la température ordinaire, mais je constatai qu'il émet des vapeurs à 35°, qu'il soit à l'état solide, de dissolution, ou d'incorporation à des pommades. Ses vapeurs sont très peu diffusibles. Quand on cherche à en réaliser l'absorption au moyen de l'expérience du double manchon que j'ai résumée plus haut, on échoue si le sujet reste debout, mais on obtient un résultat nettement positif, si on le maintient au lit, le bras sous des couvertures, de manière à porter l'acide salicylique à une température suffisante pour que des vapeurs se produisent

En résumé, j'ai pour la première fois démontré que la peau saine possède vis à vis de certains corps une fonction d'absorption constante, soumise à des lois régulières, permettant un dosage exact de l'action thérapeutique. Jusqu'à mes recherches, les expériences faites en vue de démontrer cette absorption n'avaient donné que des résultats négatifs, ou n'avaient permis de retrouver dans les excrétions que des traces si faibles de la substance absorbée, que l'on pouvait croire à une absorption accidentelle, due à quelques invisibles solutions de continuité de l'épiderme.

Dans mes expériences, l'absorption porte sur des grammes de substance, et je montre que l'intégrité de l'épiderme est la condition indispensable d'une bonne absorption. Pour juger de l'intensité du pouvoir absorbant de la peau, et le comparer à celui des voies respiratoires par exemple, il faut d'ailleurs songer que ces quelques grammes ont dû pénétrer dans l'organisme par une surface d'application de 5 décimètres carrés au maximum, un quatre millième de la surface absorbante du poumon !

Je n'ai constaté jusqu'ici que sur des corps volatils la propriété de franchir en quantité considérable la barrière cutanée ; s'il est impossible d'affirmer qu'ils ne la franchissent qu'à l'état de vapeurs, on peut du moins admettre que c'est surtout à cet état, et probablement exclusivement à cet état qu'ils pénètrent dans l'organisme.

Pour les corps très volatils, chloroforme, éther, etc...., l'absorption cutanée ne présente aucun intérêt pratique ; le poumon est supérieur à la peau. Mais il n'en est pas de même pour les corps à point d'ébullition élevé, qui possèdent la propriété d'émettre, dès la température ordinaire, quelques vapeurs peu diffusibles. Pour ceux-là l'absorption pulmonaire est illusoire, car l'air inspiré n'en entraîne que des traces. Au contraire, la peau leur fournit une excellente voie de pénétration. La faible diffusibilité de leurs vapeurs importe peu, puisque le corps qui se volatilise est au contact même de la peau. Celle-ci absorbant les vapeurs au fur et à mesure de leur production, la volatilisation se fait en quelque sorte comme dans le vide, ce qui explique la rapidité de l'absorption. En ce qui concerne le gaïacol et le salicylate de méthyle, il n'y a pas à craindre que leur élimination rapide par le poumon les empêche de s'accumuler dans l'organisme : ils perdent en effet leur volatilité dans le sang, le premier en se combinant à l'acide sulfurique, le second en se saponifiant.

Je résume plus loin les applications thérapeutiques de ces recherches.

III

INTOXICATIONS

I. — *Oxyde de carbone*

Contribution à l'étude de l'intoxication oxycarbonée. *(Comptes rendus de la Société de Biologie*, et *Lyon médical*, juillet 1889). — **Action de l'oxyde de carbone sur la germination.** *(Comptes rendus de la Société de biologie*, 1888.) — **A propos de l'action de l'oxyde de carbone sur la germination.** *(Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1889).

Les expériences célèbres de Claude Bernard l'ont conduit à attribuer exclusivement la toxicité de l'oxyde de carbone à l'action de ce gaz sur l'oxyhémoglobine, et à l'anoxhémie qui en résulte. Cette interprétation du mécanisme de l'empoisonnement, si elle rend compte de la mort par l'oxyde de carbone, ne permet guère d'expliquer les différences symptomatiques indéniables qui distinguent une intoxication oxycarbonée d'une asphyxie banale. A quoi attribuer ces différences ? Il semble assez naturel de supposer qu'il y a, dans toute intoxication oxycarbonée, superposition de deux phénomènes, l'asphyxie, et une action propre exercée sur les centres nerveux par l'oxyde de carbone ou sa combinaison avec l'hémoglobine. On peut même a *priori* se demander si cette action propre n'est pas une action violente, comparable à celle de l'acide cyanhydrique, et si la fixation à l'état insoluble du gaz toxique sur les globules sanguins ne nous sauve pas d'accidents graves, dans les multiples circonstances où nous sommes exposés à respirer l'oxyde de carbone.

Pour élucider cette question, et mettre en évidence l'action toxique propre de l'oxyde de carbone, j'ai entrepris de nombreuses expériences que je résume ici brièvement.

1° *Expériences sur les grenouilles.* — Si l'oxyde de carbone n'est toxique que par son action anoxhémiante, une grenouille, plongée dans ce gaz, périra à peu près dans le même temps que si on la plonge dans un gaz inerte. Si, au contraire, l'oxyde de carbone possède en outre une action propre sur les centres nerveux, cette action ajoutera son effet aux phénomènes d'asphyxie, et la mort sera vraisemblablement hâtée.

C'est le résultat que j'ai obtenu d'une manière constante : dans l'expérience la plus défavorable, les temps nécessaires pour amener la mort chez les grenouilles ont été moindre de deux heures dans l'oxyde de carbone, et supérieur à huit heures dana l'hydrogène.

Il est nécessaire de faire quelques réaervea sur l'interprétation de ces expériences. On pourrait supposer que, dans l'hydrogène, les grenouilles ont pu vivre quelque temps aux dépens de la réserve d'oxygène contenu dans leur sang à l'état d'oxyhémoglobine, tandis que, dans l'oxyde de carbone, cette réserve même est éliminée. Mais il ne faut pas croire que le sang puisse conserver longtemps, dans une atmosphère d'hydrogène, son oxygène combiné. L'oxyhémoglobine se dissocie dans les gaz inertes comme dans le vide ; chaque mouvement respiratoire produit sur le sang de la grenouille l'effet du coup de piston d'une machine pneumatique, et, après quelques instants, la quantité d'oxygène qui y est retenu doit être insignifiante.

Dans ces conditions, il semble bien difficile de ne pas attribuer la rapidité plus grande de la mort des grenouilles plongées dans l'oxyde de carbone à une action toxique spéciale de ce gaz.

2° *Expériences sur les escargots.* — Si ces animaux, dont le sang ne renferme pas d'hémoglobine, subissent de la part de l'oxyde de carbone une action toxique, il faut bien admettre que ce gaz possède une toxicité indépendante de son action sur cette substance. Claude Bernard n'a fait, dans ses *Leçons sur l'action des substances toxiques et médicamenteuses*, que peu d'allusions à l'action de l'oxyde de carbone sur les invertébrés. Il se contente de dire qu'il n'est pas toxique pour eux.

J'ai maintenu, dans des conditions qui sont décrites dans mon mémoire, des escargota dans dea mélanges gazeux renfermant, comme l'air atmosphérique, 21 °/₀ d'oxygène, mais dans lesquels l'azote était remplacé en totalité ou en partie par de l'oxyde de carbone ou de l'hydrogène.

Dans l'air, ou les mélanges d'oxygène et d'hydrogène, les escargots ont vécu soixante jours et plus. Dans les mélanges renfermant 79 °/₀ d'oxyde de carbone, la mort s'est produite d'une manière constante entre quinze et vingt jours.

Ces expériences, soumises dans mon mémoire à une critique soigneuse, apportent un nouvel argument en faveur de mon hypothèse, mais elles prouvent, en même temps, que l'action toxique propre de l'oxyde de carbone, que je m'efforçais de mettre en évidence, est assez faible, puisque les escargots ont pu vivre jusqu'à dix-neuf jours dans une atmosphère renfermant 79 °/₀ de ce gaz.

Expériences sur les chiens. — La difficulté de ces dernières expériences était de dissocier en quelque sorte l'action anoxhémiante de l'oxyde de carbone, et l'action toxique que je cherchais à mettre en évidence, d'annihiler l'une par un artifice opératoire, de telle sorte que la seconde fît seule sentir son influence, bref de soumettre les animaux à l'action de l'oxyde de carbone, sans porter la moindre atteinte à l'intégralité de leurs globules. J'ai tenté d'y parvenir en injectant dans le système circulatoire des chiens de l'hémoglobine oxycarbonée.

On trouvera dans mon mémoire la description de ces expériences, qui furent faites avec la collaboration de M. Debierre. Les injections ne furent suivies d'aucun accident ; mais il faut remarquer :

1° Que l'oxyde de carbone a été injecté à l'état d'hémoglobine oxycarbonée, combinaison très peu diffusible.

2° Que la quantité injectée n'a pu être portée au delà de 0 gr. 03, et n'eût produit d'effet sensible que si la toxicité de l'oxyde de carbone eût dépassé celle de l'acide cyanhydrique.

En résumé : Des expériences sur les grenouilles et les escargots, rapprochées de mes recherches antérieures sur la germination, il résulte :

1° Que l'oxyde de carbone possède sur les êtres vivants en général une action toxique propre, indépendante de son action anoxhémiante

2° Que cette action est faible.

Mes expériences dans leur ensemble, et notamment mes expériences sur les chiens, permettent de supposer que, dans l'intoxication des animaux supérieurs, cette action toxique s'efface devant l'action anoxhémiante. Il se pourrait toutefois, que, médiocre à l'égard d'un organisme sain, la toxicité propre de l'oxyde de carbone se montrât plus violente sur un organisme débilité par l'asphyxie.

Action de l'oxyde de carbone sur la germination. — Au cours de ces recherches, je fus amené à m'occuper de l'action de l'oxyde de carbone sur la germination.

Dans ses *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, Claude Bernard avance que la germination des graines de cresson alénois ne se produit pas dans de l'air renfermant un sixième d'oxyde de carbone. Mes expériences sont en complète contradiction avec cette affirmation du célèbre physiologiste. J'ai fait germer des graines de plantes, appartenant à des familles botaniques différentes : cresson alénois (crucifère), laitue (synanthérée), millet (graminée), dans des atmosphères artificielles, renfermant constamment 21 °/₀ d'oxygène, de l'azote, et jusqu'à 79 °/₀ d'oxyde de carbone. Dans les atmosphères les plus richea en gaz toxique, je ne constatai jamais qu'un léger retard dans la germination, retard qui devient insensible, lorsque la proportion de ce gaz s'abaisse au-dessous de 50 °/₀.

Pour expliquer cette contradiction, je supposai que, dans les expériences de Claude Bernard, l'oxyde de carbone incomplètement purifié avait introduit dans le mélange gazeux une certaine quantité d'acide carbonique, et que l'arrêt de la germination devait vraisemblablement être attribué à ce dernier gaz.

Pour vérifier cette hypothèse, j'ai entrepris plusieurs séries d'expériences, dans lesquelles je cherchai à déterminer à quelle dose l'acide carbonique provoque l'arrêt de la germination.

Les résultats peuvent se résumer ainsi : à faible dose l'acide carbonique produit sur la germination un retard qui devient très sensible, quand la proportion de ce gaz atteint 10 °/₀. A partir de ce chiffre, plus on élève la proportion de l'acide carbonique, plus est diminué le nombre des graines qui germent, mais l'arrêt complet ne se produit que pour de très fortes doses.

Les doses, qui entravent la germination, varient d'ailleurs avec l'espèce des graines en expérience. C'est ainsi que, dans une atmosphère renfermant 36 °/₀ d'acide carbonique, la laitue a manifesté un commencement de germination, tandis que le cresson alénois n'a pas germé du tout.

Une telle toxicité de l'acide carbonique étant insuffisante pour expliquer l'absence de toute germination dans les expériences de Claude Bernard, la diminution de tension de l'oxygène (qui résulte de l'addition de l'oxyde de carbone à l'air) l'étant aussi, de par les expériences de Paul Bert. une nouvelle série de germinations fut entreprise, dans

lesquelles furent combinées les deux actions, c'est-à-dire que l'acide carbonique fut simplement ajouté à l'air, sans addition simultanée d'oxygène, destinée à rétablir dans l'atmosphère artificielle la proportion normale de ce gaz. On constata que, dans de telles conditions, l'influence retardatrice de l'acide carbonique sur la germination s'accentue, mais ne devient pourtant pas suffisante pour expliquer l'absence absolue de germination dans l'expérience de Claude Bernard.

L'erreur du grand physiologiste reste donc momentanément inexpliquée.

II. — *Baryum*

De la localisation du baryum dans l'organisme à la suite de l'intoxication chronique par un sel de baryum. *(Comptes rendus de la Société de biologie,* 1887).

Neumann conclut d'une série d'expériences faites sur des lapins et des chiens, que, après une intoxication chronique par les sels de baryum, on ne retrouve ce métal que dans les os.

J'ai obtenu, en opérant sur le lapin, des résultats tout opposés : après trente jours, pendant lesquels l'animal recevait, avec sa nourriture, des doses de carbonate de baryum variant de 0 gr. 50 à 1 gr. 50, on constata que *tous* les organes et tissus de l'animal renfermaient du baryum, mais en proportion différente :

Les poumons, les muscles, et en particulier le cœur n'en présentent que des traces.

Le foie en contient une proportion plus sensible.

Les reins, le cerveau et la moelle en renferment encore davantage.

Enfin les os, comme l'ont d'ailleurs constaté tous les expérimentateurs, sont le tissu où le baryum s'accumule le plus. La proportion la plus forte qui ait été trouvée est de 0,56 de baryum pour 1000 parties de cendre d'os (vertèbres).

Ces recherches établissent nettement que, contrairement à l'opinion de Neumann, dans les intoxications chroniques par les sels de baryum, ce métal se diffuse dans tout l'organisme, comme les autres métaux toxiques.

III. — *Plomb*.

Intoxication professionnelle par le chromate de plomb. Avec M. Roque. *(Province medicale*, 1894). — **De la présence du plomb dans le sous-nitrate de bismuth.** Avec M. Chapuis. *(Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1878).

I. — J'ai eu l'occasion d'étudier, chez six ouvrières travaillant dans un atelier au dévidage d'un coton teint en jaune, une intoxication à allures très spéciales, que j'attribuai au chromate de plomb.

Analysant en effet le coton jaune que maniaient ces ouvrières, la bourre qui s'en détachait, et enfin la poussière lourde qui formait une couche sur le plancher de l'atelier, et se répandait sur les vêtements, les cheveux, les mains des jeunes filles, j'y trouvai :

Dans le fil.	10,2 °/₀	de chromate de plomb.
Dans la bourre . . .	17,9 °/₀	—
Dans la poussière . .	44,2 °/₀	—

De plus, l'alcool et l'eau bouillante séparaient du coton une matière colorante jaune que je pus caractériser comme de la chrysophénine, substance azoïque introduite dans le commerce en 1886, et obtenue par éthylation du jaune brillant, qui est lui-même le résultat de la réaction d'une molécule de diamidostilbène disulfoné sur deux molécules de phénol. Je constatai l'innocuité de cette substance pour le lapin, et je crus pouvoir admettre qu'elle n'était pour rien dans les phénomènes toxiques observés.

J'avais donc bien affaire à une intoxication par le chromate de plomb. Les symptômes en furent très constants chez les six ouvrières qui me fournirent l'occasion de ce travail. Ils diffèrent sensiblement des symptômes habituels du saturnisme. Comme dans ce dernier, on note la présence d'un liseré de Burton très net ; il y a de la constipation et des douleurs abdominales, mais d'une manière bien moins accentuée que chez les saturnins ; pas de douleurs musculaires ; pas de paralysie. Par contre, il existe des symptômes qui ne sont pas attribuables au plomb : teinte jaune des sclérotiques, douleurs gastriques violentes exaspérées par la pression, intolérance de l'estomac rendant l'alimentation impossible, vomissements jaunes. L'anémie est profonde, accompagnée de leucocytose marquée et d'augmentation de la valeur globulaire. Voici un exemple de la composition du sang.

Globules rouges. . . .	2.450.000
Globules blancs. . . .	24.500
Hémoglobine.	14 %

Le pouls n'est pas dur et serré comme chez les saturnins, mais mou et dépressible. On entend des souffles intenses au cœur et dans les vaisseaux du cou. On constate parfois un peu d'albuminurie.

On peut supposer que les troubles gastriques sont dus à une gastrite toxique, développée elle-même sous l'influence de l'acide chromique mis en liberté par l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Il est plus difficile d'expliquer l'anémie si spéciale et très tenace que présentèrent toutes mes malades.

Il était intéressant de noter les caractères particuliers de cette intoxication mixte, caractères qui pourraient égarer le diagnostic, et faire méconnaître le saturnisme au grand dommage des malades.

II. — M. Ad. Carnot avait annoncé que le sous-nitrate de bismuth commercial renferme constamment du plomb, en quantité assez notable pour solliciter l'attention des hygiénistes. A la suite de ce travail, le Ministre du Commerce avait cru devoir attirer sur cette impureté l'attention des jurys médicaux.

J'ai repris les expériences de M. Carnot, démontré l'insuffisance de la méthode analytique employée par lui, et décrit un procédé qui permet de déceler aisément cinq dix millièmes de plomb dans trois grammes de sous-nitrate de bismuth. Il suffit, pour obtenir ce résultat, de faire bouillir le sous-nitrate suspect avec un mélange de soude caustique et de chromate de potassium. La liqueur filtrée, saturée par l'acide acétique, laisse précipiter le plomb à l'état de chromate.

Ce procédé, aujourd'hui couramment utilisé, m'a permis de contater :

1° Que le danger signalé par M. Carnot était notablement exagéré : sur douze échantillons de sous-nitrate de bismuth examinés par nous, neuf furent trouvés exempts de plomb, ou du moins ce métal s'y trouvait dans une proportion moindre que 1/5000 ; deux en renfermaient près de 1/1000, un seul en contenait une quantité assez forte, voisine de 7/1000.

2° Que la quantité de plomb contenue dans un sous-nitrate de bismuth est en relation avec la teneur en sulfate de chaux de l'eau qui a servi à le préparer.

IV. — *Morphine*

Un cas de démorphinisation au cours de la fièvre typhoïde. (*Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 17 novembre 1899).

M. Joffroy venait d'insister, à la Société médicale des hôpitaux, sur l'origine parfois exclusivement psychique des accidents de la démorphinisation. Je crus intéressant de rapporter à ce sujet la curieuse observation d'un malade, que je fus amené à démorphiniser au cours d'une fièvre typhoïde exceptionnellement grave.

La démorphinisation fut poursuivie à l'insu du sujet, qui ne cessa pas un jour, même dans le délire, de réclamer à heure fixe ses piqûres. J'eus l'impression très nette que la privation de morphine n'aggrava pas les symptômes. Un jour, où le collapsus cardiaque devenait effrayant, je redoutai que la démorphinisation n'en fût un peu la cause, et je fis une assez forte injection de morphine. Ce fut sans aucun succès, et, comme j'avais annoncé au malade une injection de caféine, il n'en éprouva aucun bien-être. Ce bien-être se produisait au contraire toujours après l'injection d'eau pure étiquetée morphine.

Les accidents n'apparurent que quand le malade, entièrement guéri de sa fièvre typhoïde, apprit que, depuis quinze jours, il ne s'injectait plus que de l'eau.

Il revint à la morphine quelque temps après, fut gravement malade, et entra dans une maison de santé pour subir une cure de démorphinisation. Deux ou trois fois avant sa fièvre typhoïde il avait fait la même tentative, et avait dû y renoncer à cause de l'intensité des accidents cardiaques. Cette fois, sûr qu'il n'aurait pas d'accidents (n'en ayant pas eu pendant sa fièvre typhoïde) il n'en éprouva aucun.

Je suis très persuadé que les accidents de la démorphinisation seraient moins fréquents et moins graves, si, dans le grand public, on ignorait davantage que la suppression de la morphine peut être dangereuse. On l'a dit beaucoup dans le but d'effrayer les débutants en morphinomanie. Ce faisant, peut-être a-t-on rendu quelques services, mais à coup sûr on a contribué, par la terreur du sevrage, à le rendre plus difficile, et à confirmer bien des morphinomanes dans leur fâcheuse habitude.

Mon observation démontre la possibilité de réaliser la suppression de la morphine chez un malade atteint d'une maladie infectieuse grave.

V. — *Alcool*

Action des alcools de fermentation sur les poissons. (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 21 décembre 1901).

J'ai vérifié sur l'ablette l'accroissement de toxicité des alcools de fermentation avec leur poids moléculaire, déjà établi par de nombreuses expériences. J'ai pu de plus mettre en évidence quelques différences assez curieuses dans la forme de l'intoxication.

Si les solutions sont très diluées (0,5 °/₀), les phénomènes d'excitation dominent avec les alcools éthylique et propylique ; mais, dans le premier, le poisson semble encore bien portant après une semaine et plus, tandis que, dans le second, il meurt en quatre à sept heures.

Dans l'alcool butylique, la phase d'excitation est réduite au minimum ; presque dès son immersion dans le mélange, l'animal est comme stupéfié ; son immobilité n'est interrompue que par des mouvements de défense assez violents pour le projeter parfois hors du liquide. La période d'anesthésie et de coma arrive vite, et, au bout de 10 à 12 minutes, le poisson paraît mort.

Une différence frappante entre les intoxications butylique et éthylique est la suivante : si on retire d'une solution d'alcool éthylique un poisson arrivé à la période d'anesthésie complète, et si on le reporte dans l'eau pure, il se remet en général complètement. Au contraire, si on retire un poisson d'une solution d'alcool butylique à 0,5 °/₀ après cinq minutes, quand il paraît encore bien vivant, et si on le porte dans l'eau pure, il se ranime momentanément, mais ne tarde pas à mourir.

Dans l'alcool amylique à 0,5 °/₀ les poissons sont comme sidérés. Après soixante-quinze secondes en moyenne l'anesthésie est complète, et l'animal paraît mort. Toutefois, transporté dans l'eau pure, il se remet facilement, même après une immersion de dix minutes dans le mélange toxique : il faut l'y laisser vingt minutes pour le tuer sûrement.

Il semblerait donc que, malgré son action en apparence foudroyante sur les poissons, l'alcool amylique fût moins toxique pour eux que l'alcool butylique. En réalité il n'en est rien. L'alcool amylique est réellement plus toxique, mais l'anesthésie précoce qu'il provoque permet à l'animal, par la suspension presque complète de tous les phénomènes vitaux, et surtout de la respiration (cause principale de l'absorption), d'échapper

dans une certaine mesure à l'intoxication. Si, en sffst, on plonge dans l'alcool amylique un poisson rendu résistant à l'action anesthésique par un séjour antérieur prolongé dans l'alcool éthylique, il ne sera anesthésié qu'en trois minutes au lieu de soixante-quinze secondes, mais, une fois anesthésié, il ne pourra être rappelé à la vie.

C'est surtout en vue d'étudier l'accoutumance à l'action des alcools que j'ai institué les expériences que je résume ici. La possibilité de la réaliser chez le poisson n'est pas douteuse, mais les résultats sont inconstants, et il faut tenir compte de différences individuelles très accentuées.

On peut obtenir l'accoutumance soit par une action ménagée du même alcool que celui dont on étudie l'action toxique, soit — ce qui est plus intéressant — par l'action d'un alcool moins actif. L'augmentation de résistance à l'action toxique n'est donc pas spécialisée à un alcool déterminé, mais générale à tous les alcools de la même série.

VI. — *Toxines gastriques*

A propos de l'intoxication gastro-intestinale. Toxines vraies et toxines relatives. (*Presse médicale*, 12 mai 1900).

Les manifestations éloignées des dyspepsies sont-elles dues à des phénomènes réflexes ? Sont-elles le résultat d'une auto-intoxication ? M. Albert Robin apporte en faveur de la première interprétation, entre autres arguments, le fait qu'il n'a jamais pu extraire du contenu gastrique les prétendues substances toxiques. Tous les travaux dans lesquels on a pensé les mettre en évidence, sont, ajoute-t-il, critiquables.

Je cherche à démontrer dans mon travail que les toxines gastriques, si elles existent, ne sauraient être assimilées à ce que j'appelle les *toxines vraies* : celles-ci, comparables aux poisons minéraux, aux alcaloïdes végétaux, agissent, sauf quelques exceptions, d'une manière analogue sur les divers animaux d'expérience. Les toxines gastriques appartiennent au groupe des poisons qus l'on pourrait appeler *toxines relatives*, dont l'action ne se manifeste que sur un organisme présentant uns prédisposition toute spéciale à en ressentir les effets. Les substances urticariantes, les fraises, les crustacés, renferment des toxines relatives ; certains médicaments, généralement bien tolérés, et produisant parfois, même à faible dose, des accidents très nets, comme l'antipyrine, les iodures,

jousnt le même rôle : la viande, l'œuf peuvent être considérés eux-mêmes comms renfermant des toxines relatives, car ils provoquent constamment chez des sujets prédisposés, et chez ceux-là seulement, de véritables intoxications; enfin certains produits pathologiques peuvent être rangés dans ls même groupe, et aucun n'est plus curieux à ce point de vue que ls liquide des kystes hydatiques, poison foudroyant pour csrtains organismes, inoffensif pour d'autres.

La prédisposition à l'action des toxines relatives n'est pas, comme on le dit couramment, le résultat d'une insuffisance des organes de défense de l'organisme, notamment du foie et du rein : elle serait, dans cs cas, la même pour tous les toxiques. Il s'agit, au contraire, d'une prédisposition spéciale, limitée le plus souvent à une seule intoxication.

Les toxines gastriques présentent tous les caractères des toxines relatives, et il n'est pas surprenant qu'on ne puisse constater sur des animaux d'expérience leur toxicité. A-t-on d'ailleurs mieux isolé les toxines de l'urémie, du coma diabétique, syndrômes dont on admet cependant très généralemsnt l'origine toxique ?

VII. — *Toxine hydatique*

(Avec M. Barjon).

A propos de l'intoxication hydatique. *(Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 7 décembre 1900).

La toxine hydatique est un type de ce que js viens d'appeler une *toxine relative*. Elle produit chez certains sujets des accidents foudroyants, elle est inoffensive chez d'autres, et aucun auteur n'a pu en démontrer expérimentalement la toxicité.

J'ai pu injecter dans la veins auriculaire d'un lapin le liquide extrait par ponction d'un kyste hydatique volumineux, à la dose énorme de 200 centimètres cubes par kilogramme, sans provoquer le moindrs accident. Il fut d'ailleurs impossible d'extraire du contenu du kyste une substance alcaloïdique.

Je ne tirs de cette observation aucune conclusion générale, d'autant plus que d'autres auteurs ont prétendu avoir extrait des kystes hydatiques des ptomaïnes toxiquss pour les animaux. Ce qui la rend intéressante c'est que jamais, à ma connaissance, l'absence complète de toxicité

pour le lapin d'un liquide hydatique n'avait été aussi nettement observé. Chauffard, dans ses intéressantes recherches, n'avsit injecté que 21 centimètres cubes de ce liquide par kilogramme d'animal, soit une dose dix fois moindre que moi.

VIII. — *Ovotoxine*

Remarques sur la toxicité des œufs. *(Comptes rendus de la Société de Biologie* 2 décembre 1905).

Il s'agit encore ici d'une toxine relative.

L'intoxication par les œufs peut s'observer très nettement chez l'homme, non seulement à la suite de l'ingestion d'œufs plus ou moins altérés, auquel css les accidents sont attribuables aux ptomaïnes de la putréfsction, mais à la suite de l'ingestion d'œufs de poule parfaitement frais. Elle se traduit par des symptômes analogues à ceux du botulisme.

Elle ne se manifeste que chez des sujets prédisposés ; mais, chez ceux-ci, elle se produit d'une manière constante et pour les moindres doses.

Il se peut que, chez certains dyspeptiques nerveux, l'autosuggestion joue un rôle dans la production des phénomènes toxiques ; mais j'ai pu m'assurer que ceux-ci peuvent apparaître tout à fait en dehors d'elle. Je les ai constatés plusieurs fois à la suite de l'ingestion de petites quantités d'œuf assez bien dissimulées dsns une préparation culinaire complexe, pour que le sujet soit resté ignorant de l'expérience qu'on faisait sur lui.

IV

SANG

I. — ***Sur une combinaison de l'hématine avec le bioxyde d'azote***

(Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1887).

On sait que l'hémoglobine possède la propriété de former des combinaisons cristallisées avec un certain nombre de gaz. Il était intéressant de savoir si ceux-ci peuvent se combiner à l'hématine, et si, par conséquent, la propriété de fixer les gaz appartient, dans l'hémoglobine, au noyau albuminoïde, ou au noyau colorant ferrugineux.

J'ai réussi à préparer, par trois procédés différents, la combinaison de l'hématine avec le bioxyde d'azote : 1° par l'action directe du bioxyde d'azote sur l'hématine ou l'oxyhématine en solution dans l'alcool ammoniacal ; 2° en décomposant par les alcalis l'hémoglobine oxyazotique ; 3° en traitant par un réducteur (sulfure alcalin ou sel ferreux) une solution ammoniacale d'oxyhématine additionnée d'une trace d'un azotite.

Le corps obtenu par un quelconque de ces procédés est moins soluble dans l'alcool ammoniacal que l'oxyhématine ; sa solution est rouge, non dichroïque, et présente, quand on l'examine au spectroscope, un spectre d'absorption constitué par deux bandes, situées entre les raies D et E de Frauenhofer. Ce spectre peut être confondu, à un examen superficiel, avec celui de l'hémoglobine oxyazotique, ce qui explique l'erreur commise par les chimistes, qui ont considéré l'hémoglobine oxyazotique comme résistant à l'action des alcalis.

Les réducteurs sont sans action sur l'hématine oxyazotique en solution ammoniacale ; l'oxygène libre la transforme en oxyhématine en même temps que le bioxyde d'azote passe à l'état d'azotite alcalin.

Il semble y avoir contradiction entre ces deux faits, que l'oxygène déplace le bioxyde d'azote de sa combinaison avec l'hématine, et est pourtant déplacé par lui dnns l'oxyhématine ; mais il faut remarquer que la substitution s'accompagne, dans l'un et l'autre cas, de la transformation d'une certaine quantité de bioxyde d'azote en azotite alcalin, transformation qui communique à ln réaction dans son ensemble un caractère exothermique.

II. — *Recherches sur les précipitines*

(avec M. G.-H. Lemoine).

Sur les substances précipitantes des albumines (précipitines) contenues dans certains sérums spécifiques. *(Comptes rendus de la Société de biologie,* 25 janvier 1902). — **Sur la spécificité des sérums précipitants.** *(Ibid.,* 8 mars 1902). — **Sur quelques conditions de l'action des sérums précipitants.** *(Ibid.,* 15 mars 1902). — **Sur la spécificité des sérums précipitants.** *(Ibid.,* 22 mars 1902.) — **Essai de différenciation des albumines du sérum chez les animaux de même espèce, mais de races différentes.** *(Ibid.,* 12 janvier 1907).

Bordet, Tchistowitch, ont les premiers observé que le sérum d'un lapin, à qui on a injecté dans le péritoine un peu de sérum d'un autre animal, acquiert, au bout de quelque temps, la propriété de précipiter le sérum de cet animal ou d'un animal de même espèce.

Au moment où j'ai entrepris mes premières recherches, Uhlenluth avait déjà appliqué à la médecine légale la « réaction biologique » et quelques auteura, parmi lesquels Leclainche et Vallée, Mertens, Zuelzer, Blumenthal, avaient cherché à l'utiliser pour l'étude des albumines urinaires.

C'est dans le but de poursuivre cette dernière utilisation que je repris l'étude des précipitines ; mais, avant toute application, il me parut indispensable de déterminer avec précision les principales conditions, qui règlent, favorisent, entravent la réaction précipitante, bref de connaître l'outil avant de m'en servir.

Développement des précipitines. — Pour préciser les conditions du développement des précipitines dana le sang du lapin, j'ai pratiqué quotidiennement l'examen de ce sang après l'injection intra-péritonéale du sérum étranger. Pendant 7 à 8 jours, on y constate seulement la

réaction caractéristique de ce sérum; ce n'est que quand celle-ci cesse de sa manifester, que l'on voit apparaître la réaction précipitante. Pratique-t-on à ce moment una nouvelle injection ? La réaction précipitante disparaît pour faira place à la réaction caractéristique du sérum étranger. Aussi, quand on veut obtenir un sérum actif, me semble-t-il nécessaira de laisser s'écouler une semaine au moins entre deux injactions, et de ne recueillir le sang, pour l'extraction du sérum, qu'une semaine après la dernière.

En général, quatre à cinq injections sont suffisantes pour obtenir un sérum très actif; mais tous les lapins sont loin de réagir également aux injections de sérum étranger. Certains, mêmc après six injections, ont un sérum à peine doué de propriétés précipitantes. En général, plus le lapin maigrit après l'injection, mieux les précipitines se développent.

J'ai recherché le développement des précipitines exclusivement chez le lapin et le cobaya. Chez ce dernier animal il est presque nul, et j'ai renoncé à m'en servir. Chez l'homme, j'ai constaté le développement d'une précipitine précipitant le sérum de cheval après injection souscutanée de 120^{cc} de sérum anti-diphtérique en trois jours. M. Marfan a plus tard attribué à ce développement de précipitines dans le sérum humain certains accidents de la sérothérapie.

Etude de la réaction précipitante. — La réaction précipitante n'est pas un phénomène diastasique analogue à la coagulation du sang ou du lait, mais bien le résultat d'une combinaison chimique entre deux substances, l'une contenue dans le sérum actif, l'autre dans le sérum ordinaire.

Si on étudie les proportions des deux sérums qui entrent en réaction, on constate qu'il est impossible da réaliser un mélange tel que les deux constituants du précipité albumineux disparaissent du liquide en se combinant : Si, dans une série da tubes, on ajoute à un volume déterminé de sérum précipitable dilué des quantités progressives de sérum actif, et si, après précipitation, on étudie les propriétés du liquide décanté, on constate que, dans les premiers tubes, il existe un excès de substance précipitabla; dans les tubes suivants, qui ont reçu plus de sérum actif, le liquide clair surnageant le précipité renferme à la fois un excès de précipitine et un excès de substance précipitable, si bien qu'il peut être égalament troublé par une goutte de sérum précipitable et une goutte de sérum actif; ce n'est que dans les derniers tubes, où le sérum actif est en très grand excès, que toute la subtance précipitable paraît précipitée.

En d'autres termes, quand on met en contact de la précipitine et de la substance précipitable en proportion équivalente, une partie seulement se sépare à l'état de conbinaison insoluble. Entre les portions des deux substances qui restent en dissolution dans le liquide, il s'établit un état d'équilibre, qui peut être rompu par l'addition d'un excès soit de l'un soit de l'autre des corps réagisaant. Une nouvelle précipitation est le résultat de cette rupture d'équilibre.

Il résulte de cette constatation une conclusion pratique importante, c'est que, pour rechercher des traces d'albumine, il faut employer un excès de précipitine, et réciproquement. Il est impossible d'évaluer numériquement cet excès, parce que les sérums précipitants sont d'activité très variable, et qu'on ne peut légitimement conclure de l'un à l'autre. Toutefois, je puis dire que les sérums les plus riches en précipitine que j'ai obtenus étaient bien loin de séparer la substance précipitable d'un volume égal du sérum correspondant. Ainsi, dans des expériences de mesure, j'ai constaté qu'une partie de sérum humain était suffisante pour dépouiller complètement de leur précipitine vingt-cinq parties d'un sérum de lapin très actif vis a vis de ce sérum humain, et n'était par contre dépouillé de sa substance précipitable que par deux à trois cents volumes de ce sérum actif.

Dans la pratique, il sera donc nécessaire de toujours employer un très grand excès du sérum précipitant, qui n'a aucun inconvénient, tandis qu'un excès de sérum précipitable peut dissoudre le précipité formé.

Il est impossible de fixer la limite de sensibilité de la réaction précipitante, parce que celle-ci est variable avec les conditions de la précipitation. Toutefois, je puis dire qu'elle permet de déceler facilement moins d'un centième de milligramme d'albumine.

La précipitine n'est pas très sensible à l'action de la chaleur. Une température de 65° maintenue pendant vingt-quatre heures la détruit complètement, mais une température de 60°, maintenue quarante-huit heures, n'a fait qu'en atténuer l'activité. Elle résiste encore davantage, si le sérum précipitant est dilué au cinquième dans la solution physiologique de sel marin.

Le sérum précipitable dilué au dixième dans l'eau physiologique conserve intacte à 60° sa propriété d'être troublé par la précipitine. Un séjour de vingt-quatre heures à l'étuve à 65° la lui fait perdre.

La réaction de précipitation se produit dès la température de 0°, et se produit encore à 58°. La température de 35° semble la plus favorable.

La précipitation se fait pour le mieux dans un milieu neutre ou légèrement alcalin. L'excès d'acide lui est plus nuisible que l'excès d'alcali.

Le sel marin retarde la réaction à partir de la dose de 1 °/₀ dans le mélange. A la dose de 5 °/₀ la précipitation n'a plus lieu. L'alcool à petites doses, le chloroforme n'empêchent pas la précipitation.

Spécificité des précipitines. — La spécificité des précipitines est leur plus intéressante propriété. On leur a attribué une spécificité double. :¡ une spécificité relativement à l'espèce animale, et, pour un même animal, une spécificité relativement à la nature chimique de la substance albuminoïde.

La première, quand j'ai publié mes recherches, était unanimemeat considérée comme absolue, et on admettait que le sérum précipitant, préparé par injection au lapin du sérum d'animaux d'espèce déterminée, précipitait exclusivement le sérum des animaux de cette espèce. Si quelques exceptions à cette loi avaient été signalées, elles étaient de celles qui en quelque sorte « confirment la règle » ; en effet, en créant un rapprochement entre des animaux très voisins dans la classification zoologique, elles accentuaient la séparation qu'établissaient les sérums précipitants entre les animaux plus différents : c'est ainsi qu'on avait vu la même précipitine agir sur les sérums d'homme et de singe, ou sur les sérums de cheval et d'âne, ou sur ceux de poulet et de pigeon; mais tous les expérimentateurs étaient d'accord pour affirmer que le sérum actif vis à vis du sérum humain ne précipite ni le sérum de cheval, ni celui de porc, ni celui de mouton, ni celui de chien et réciproquement. L'accord était même, sur ce point, si unanime, que j'avais cru tout d'abord superflu d'entreprendre des expériences de vérification. Or, j'ai été amené à me convaincre que la spécificité des précipitines est loin d'être aussi absolue qu'on l'avait crue jusqu'à mes recherches. La vérité est qu'une même précipitine peut agir sur un très grand nombre de sérums différents. En voici des exemples :

En mélangeant un volume de sérum emprunté au sang d'animaux différents à dix volumes au moins d'un même sérum précipitant, j'ai constaté que:

1° Le sérum d'un lapin ayant reçu des injections de sérum humain précipite les sérums d'homme, bœuf, cheval, chien, mouton, porc, cobaye, poulet:

2° Le sérum d'un lapin ayant reçu des injections de sérum de cheval précipite les sérums de cheval, homme, bœuf, mouton, porc, chien, cobaye, poulet;

3° Le sérum d'un lapin ayant reçu des injections de sérum de génisse précipite les sérums de génisse, cheval, mouton, homme, porc, chien, poulet.

Toutes ces précipitations sont fort nettes avec les sérums d'homme, de bœuf, de cheval, de chien, de mouton, de porc ; la réaction est faible avec le sérum de cobaye ; dans celui de poulet, on n'obtient qu'un précipité minime, bien que fort net ; le sérum d'anguille a paru très légèrement troublé par les trois précipitines ci-dessus, trop faiblement pourtant pour que je l'aie fait figurer sur la liste des sérums précipités.

Ces exemples suffisent amplement à montrer que la réaction des précipitines n'est pas spécifique dans le sens absolu du mot. Il n'en existe pas moins une spécificité relative qui se traduit de deux manières :

1° En ce que les quantités de précipitines minimum nécessaires pour provoquer un trouble dans un sérum donné sont beaucoup moindres, quand ce sérum est le sérum correspondant.

2° En ce que le précipité provoqué par une précipitine dans le sérum correspondant est incomparablement plus volumineux que dans un autre sérum. Aussi peut-on déceler le premier dans une solution assez diluée pour qu'un autre sérum à la même dilution ne soit pas troublé.

J'ai pu constater par exemple que le sérum d'un lapin ayant reçu des injections de sérum de génisse, employé dans les mêmes conditions, troublait:

Le sérum de	génisse	dilué au maximum à	1 p. 5000
—	cheval	—	1 p. 300
—	homme	—	1 p. 50

Dans d'autres expériences, j'ai cherché à déterminer à quelle dilution divers sérums fournissent avec la même précipitine une réaction de même intensité : j'ai vu que le sérum de génisse dilué à 1 p. 20 fournit, avec les mêmes quantités d'une même précipitine humaine, une réaction très comparable à celle qu'on obtient avec le sérum humain dilué à 1 p. 1000. Dans les mêmes conditions, du sérum de cheval dilué à 1 p. 20 fournissait une réaction comparable à celle du sérum humain dilué à 1 p. 2,500.

Puisque les différences d'espèce se traduisent par une inégale sensibilité de la réaction précipitante provoquée dans le sérum de l'animal par une même précipitine, je me suis demandé si je ne pourrais pas déceler par cette réaction une simple différence de races, peut-être une différence d'individus. La recherche était délicate, car il était à prévoir que les réactions des sérums d'animaux de même espèce et de races différentes, et à plus forte raison d'animaux de même race vis à vis d'une même précipitine ne devnient différer que très peu. Je m'efforçai

de me mettre dans les meilleures conditions pour déceler les plus petites différences, mais je ne pus y parvenir.

En résulte-t-il que les albumines du sérum sont identiques chez tous les animaux d'une même espèce ? Non. Je suis même persuadé qu'elles ne le sont pas. Tout ce que je puis dire, c'est que les sérums précipitants, dans les conditions où je les ai employés, sont incapables de mettre en évidence ces différences si elles existent.

Ces constatations me paraissent présenter un vif intérêt au point de vue biologique.

La notion de spécificité absolue des précipitines, telle qu'elle résultait des recherches antérieures aux miennes, tendait à nous faire admettre dans les molécules albuminoïdes, ou du moins dans certaines molécules albuminoïdes, l'existence d'un groupement chimique spécial, caractéristique de l'espèce, exclusif à chaque espèce, et décelable par la précipitine correspondante. Les faits que j'ai apportés, loin de témoigner d'une différence aussi absolue entre les matières albuminoïdes des animaux d'espèce différente, nous montrent la constitution de ces matières se transformant pour ainsi dire progressivement d'une espèce à l'autre, et attirent l'attention sur la continuité de cette transformation, et sur les liens qui, en dépit de caractères différentiels frappants, maintiennent entre les animaux d'espèce différente des caractères de similitude, les propriétés que présentent au maximum les sérums d'une espèce se retrouvant à l'état atténué dans les sérums d'espèces assez éloignées.

Existe-t-il une spécificité plus étroite relativement à la nature chimique de la matière albuminoïde que relativement à son origine ? En d'autres termes, les précipitines agissent-elles indifféremment sur toutes les albumines que la chimie peut extraire d'un même animal ? Ou existe-t-il une précipitine spéciale à chaque matière albuminoïde, et qui, développée sous son influence, n'agit que sur elle ?

Il est indispensable, pour répondre à de telles questions, de faire des expériences en partant de substances chimiques nettement définies.

Je n'ai poursuivi ces recherches que sur les deux matières albuminoïdes les plus importantes du sérum sanguin, la globuline et la sérine.

Nolf, qui m'avait précédé dans cette voie, avait avancé :

1° Que la globuline injectée dans le péritoine du lapin provoque le développement d'une précipitine, qui précipite la globuline et non la sérine ;

2° Que la sérine injectée dans le péritoine du lapin ne provoque la formation d'aucune précipitine.

Par contre Leclainche et Vallée, par injection dans les veines d'un lapin d'une urine riche en sérine, avaient obtenu un sérum précipitant la sérine à l'exclusion de la globuline.

Pour élucider cette question controversée, je me préoccupai d'obtenir des solutions de sérine strictement débsrrassées de globuline, et des solutions de globuline strictement exemptes de sérine, et les expériences faites avec ces solutions me conduisirent aux conclusions suivantes :

1° Si on injecte comparativement, dans le péritoine de deux lapins, des solutions de globuline et de sérine, on constate dans les deux cas le développement d'une précipitine, mais celui-ci est beaucoup plus actif dans le sang du lapin qui a reçu les injections de globuline.

2° Les précipitines obtenues ne semblent pas agir d'une manière spécifique sur la matière albuminoïde qui a provoqué leur développement. Toutes deux précipitent plus nettement la globuline, même celle qui s'est produite sous l'influence d'injections de sérine.

L'étude complète de la spécificité des précipitines relativement à l'espèce chimique des albumines d'un même animal exigerait des expériences multiples portant sur un grand nombre d'albumines diverses. Je n'ai pas cru devoir la poursuivre, et je puis dire que les recherches qui ont été publiées depuis les miennes n'ont pas élucidé définitivement la question. Ma conclusion de 1902, me semble persister toute entière : « Les précipitines ne caractérisent d'une manière spécifique ni une forme chimique d'albumine, ni les albumines d'une espèce animale déterminée. Là où on a cru découvrir une action spécifique, un examen attentif ne permet de voir qu'une action particulièrement intense ».

Je résumerai plus loin ce qui concerne les applications des sérums précipitants à la recherche médico-légale du sang, et à l'étude des albumines urinaires.

III. — *Recherches sur la transfusion du sang*

Quelques expériences sur la bile. *(Thèse de la Faculté de médecine de Lyon,* 1882.)

Après une première période, pendant laquelle on admit presque sans conteste que le sang défibriné présente pour la transfusion les mêmes avantages que le sang complet, la plupart des physiologistes et des cliniciens se sont ralliés à l'opinion de Magendie, et ont reconnu la

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION	QUANTITÉ DE BILE recueillie	Pour 1000 p. de bile			Pr 100 d'Azote		Pr 100 de S.		
		Azote	Soufre	Fer	Soufre	Fer	Azote	Fer	
TRANSFUSIONS DE SANG DÉFIBRINÉ	gr.								
Chien de 15 kg., transfusion de 120 gr. .	39	5.516	4.1	0.074	74	1.35	135	1.8	Hémoglobine
Chien de 17 kg., autotransfusion de 350 gr.	80	5.2	3.1	0.066	60	1.3	168	2	
Chien de 18 kg., transfusion de 350 gr. .	150	2.47	1.55	0.024	63	0.97	159	1.6	
Chien de 15 kg., autotransfusion de 130 gr.	69	4	2.2	0.036	55	0.9	182	1.6	
Moyennes	»	»	»	»	63	1.14	161	1.75	
TRANSFUSIONS DE SANG COMPLET									
Chien de 19 kg., transfusion de 300 gr. .	123	1.5	1.3	0.0075	85	0.51	117	0.6	Pas d'hémoglobine
Chien de 14 kg., transfusion de 180 gr. .	57	2.5	2.7	0.0077	108	0.31	92	0.3	
Moyennes	»	»	»	»	96	0.41	105	0.45	

supériorité du sang complet. La question était encore controversée, quand M. Hayem démontra en 1882, que non seulement le sang complet est plus efficace que le sang défibriné pour ranimer des animaux exsangues, mais que celui-ci a une action moins favorable que le simple sérum.

Il m'a paru intéressant d'étudier, après la transfusion de l'une ou l'autre espèce de sang, la rapidité de la destruction de l'hémoglobine, et il m'a semblé que le dosage du fer dans la bile pourrait me fournir une mesure de la rapidité de cette destruction.

Je résume en un tableau les résultats de l'analyse de la bile de six chiens porteurs de fistules biliaires, à qui je pratiquai la transfusion du sang d'un animal de même espèce, parfois de leur propre sang, tantôt complet, tantôt défibriné.

Les conclusions qui s'en dégagent sont on ne peut plus nettes.

1° Après la transfusion au chien de sang de chien défibriné, de l'hémoglobine en nature passe d'une manière constante dans la bile. Après la transfusion de sang complet, ce phénomène, corrélatif d'une destruction de globules rouges, ne se produit jamais.

2° Après transfusion de sang complet, le rapport du fer à l'azote dans la bile ne s'écarte guère de la normale (0,35 %). Il s'élève beaucoup au-dessus après transfusion de sang défibriné La destruction de l'hémoglobine est donc notablement plus active dans ce dernier cas.

3° Après toute transfusion le rapport du soufre à l'azote dépasse la normale ; mais il s'élève surtout après transfusion de sang complet. Toute transfusion produit donc une action excitante de la sécrétion des éléments spécifiques de la bile (acide taurocholique), et cette action est plus marquée après la transfusion de sang complet.

4° Il ne semble pas qu'il y ait aucune différence, au point de vue de la destruction globulaire et de l'excitation sécrétrice, quand on injecte à l'animal son propre sang défibriné, ou le sang défibriné d'un animal de même espèce.

Mes recherches confirment donc la supériorité du sang complet sur le sang défibriné dans la pratique de la transfusion.

Je note en terminant que, dans les expériences où j'ai constaté la présence de l'hémoglobine dans la bile, il n'y avait absolument pas d'hémoglobinurie. Le foie constitue donc pour l'hémoglobine un filtre plus perméable que le rein.

IV. — *La recherche du sang en médecine légale*

Sur la recherche spectroscopique du sang. *(Bulletin de la Société chimique*, 1888, et *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, 1889). — **Quelques remarques sur la recherche médico-légale du sang à l'aide des sérums précipitants**, avec M. G.-H. Lemoine. *(Bulletin de l'Académie de médecine*, 25 mars 1902).

I. Au cours de recherches sur la matière colorante du sang, j'ai été amené à comparer, au point de vue de leur intensité, les spectres d'absorption de l'hémoglobine et de ses dérivés, et j'ai fait à ce sujet une observation inattendue : contrairement à l'opinion universellement admise et professée jusqu'alors, ce n'est pas l'oxyhémoglobine dont les bandes d'absorption fournissent la réaction spectrale la plus sensible du sang, mais bien l'hématine réduite. En d'autres termes, avec une solution d'oxyhémoglobine, qui, soumise à l'analyse spectrale, ne donne lieu à aucune absorption caractéristique de la lumière, il est possible de constater un spectre fort net, à la condition de transformer par des réactions convenables cette oxyhémoglobine en hématine réduite.

Cette observation m'a permis d'introduire, dans les procédés de recherche du sang par la voie spectroscopique, quelques modifications qui augmentent à la fois leur sensibilité et leur valeur.

Voici comment je conseille d'opérer :

1° La tache de sang est dissoute dans l'eau avec les précautions habituelles, et l'on recherche d'abord le spectre bien connu de l'oxyhémoglobine ;

2° La solution sanguine est additionnée d'une goutte d'une dissolution d'hydrosulfite de sodium, qui fait apparaître instantanément, dans les solutions suffisamment concentrées, le spectre de l'hémoglobine réduite ;

3° On ajoute ensuite au liquide une ou deux gouttes d'une lessive concentrée de soude caustique ; sous l'influence de ce réactif, l'hémoglobine se dédouble en globuline et hématine réduite, dont le spectre est d'une admirable netteté.

Ce dernier essai donne seul un résultat positif, quand la solution sanguine est extrêmement étendue. Comme il serait difficile d'étayer une conclusion sur une seule réaction spectroscopique, on devra s'assurer que le spectre obtenu est bien celui de l'hématine réduite, à l'aide des deux expériences suivantes :

a) La bande unique, qui reste visible quand la solution sanguine est très diluée, doit disparaître par une légère élévation de température (vers 50°) et reparaître par refroidissement de la liqueur.

b) Elle doit disparaître par l'agitation à l'air de la dissolution, (l'hématine réduite se transformant en oxyhématine), st reparaître par l'addition d'une nouvelle goutte d'hydrosulfite de sodium.

Dans les cas où l'on aura pu observer, avec plus ou moins de nstteté, ls spectre de l'oxyhémoglobine, mais non celui notablement moins intense de l'hémoglobine réduite, la recherche du spectre de l'hématine réduits pourra seule transformer en certitude une simple présomption, insuffisante de l'aveu de tous les experts pour permettre uns affirmation.

Dans les cas enfin où les deux spectres de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine auront pu être perçus, bien que la preuve de la présencs du sang soit généralement considérée comme faite, il sera prudent ds rechercher, dans la constatation du spectre de l'hématine réduite, une confirmation aussi éclatante que simple à obtenir du résultat des deux premiers essais. Nous ne connaissons pas les caractères spectroscopiques des innombrables matières colorantes que l'industrie crée chaque jour Qui sait si une d'elles ne pourrait pas, dans un examen trop superficiel, être confondue avec la matière colorante du sang ?

Dans le cas où la matière colorante du sang a été profondément modifiée par la putréfaction, le mieux est de dissoudre la tache de sang dans l'ammoniaque, et de réduirs la solution ammoniacale par une goutte ou deux d'uns solution de sulfate ferreux additionnée d'acide tartrique. Le spectre de l'hématine réduite apparait nettement, mêms si la tache de sang a subi l'action destructrice des alcalis fixes, ce qui empêche, comme l'on sait, de recourir à la précieuse réaction des cristaux d'hémine.

Ce mémoire, présenté à la Société de médecine légale le 9 avril 1888, fut renvoyé à l'examsn d'une commission composée de MM. Gabriel Pouchet, Ogier et Vibert, qui en confirmèrent les conclusions.

« Nous avons, disent les rapporteurs, répété les expériences qui font l'objet de la note de M. Linossisr et nous en avons vérifié l'exactitude. » Puis après avoir décrit en détail la série d'opérations que je conseille pour la recherche du sang : « Cet ensemble de réactions constitue évidemment un faisceau de preuves qui ne laisse place à aucun doute. »

II. Dès leur découvsrts, les précipitines furent utilisées par Uhlenluth pour la détermination médico-légals ds l'origine du sang. Leur utilisation constitua un progrès considérable, les procédés antérieuremsnt employés, fondés sur la msnsuration des globulss du sang, étant d'uns technique toujours difficile, d'une application fréquemment irréalisabls, st d'une intsrprétation souvent très indécise.

En démontrant que la spécificité absolue des précipitines, à laquelle on avait cru jusqu'alors, n'sxistait pas, mes recherches étaient-elles de naturs à jeter le discrédit sur la nouvells méthods ?

J'ai consacré à l'étude de ce point particulier de la question tout un mémoire dans le bulletin de l'Académie de médecine, et je conclus que mes rscherchea n'enlèvent rien de sa valeur à la réaction de Bordet dans les recherches médico-légales. Elles imposent seulement des précautions spéciales, sans lesquellea un doute pourrait planer sur les conclusions de l'expertise.

Ces précautions consistent essentiellement dans la dilution suffisante de la tache ds sang. J'ai établi que le sérum sanguin au millième est toujours très nettement précipité par la précipitine correspondante, et jamais par une autre. Dans de telles conditions la spécificité, en réalité relative, est pratiquement absolue. On réaliserait une dissolution au titre que je viens d'indiquer, en dissolvant la tache ds sang dans 2,500 parties d'eau, mais, comme la diasolution d'une tache ancienne peut rester imcomplète, il sera préférable, si la quantité de aang recueilli le permet, de faire plusieurs dilutions de concentrations diverses, et d'essayer sur chacune l'action du sérum actif.

V

ESTOMAC ET DIGESTION

I. — *De quelques influences modificatrices de la digestion gastrique*

Influence de la quantité et de la température des boissons sur la marche de la digestion. *(Congrès des Sociétés savantes*, Paris, mars 1894. Extrait dans *Semaine médicale*, p 171, 1894).

Les expériences ont été faites sur un chien à fistule gastrique. En voici les résultats :

. *Quantité des boissons.* — Comme on pouvait le prévoir, plus la quantité d'eau ingérée pendant le repas est considérable, moins le suc gastrique est riche en acide chlorhydrique; mais cette différence est surtout accentuée au début de la digestion, et va en s'atténuant au fur et à mesure que celle-ci s'avance.

Ainsi, une demi-heure après un repas de 200 grammes de viande, les quantités d'acide chlorhydrique dans le mélange gastrique furent par litre, 3 gr. en l'absence de toute boisson, 1 gr. 46 quand le repas était additionné de 250 grammes d'eau, 0 gr. 44 quand la quantité d'eau fut portée à 500 grammes.

Deux heures après, la proportion d'acide chlorhydrique dépassait 3 gr. 60 en l'absence de toute boisson, atteignait 3 gr. 30 après addition de 250 grammes d'eau au repas, et 2 gr. 41, quand la quantité d'eau fut élevée à 500 grammes.

Température des boissons. — L'eau fraîche (12°) a une action excitante beaucoup plus manifeste sur la sécrétion gastrique que l'eau tiède (38°) ou très chaude (55° à 60°).

Deux heures après le repas, lss proportions d'acids cblorhydrique du suc gastriqus fursnt respectivement, 2,41 °/₀₀, après l'usage d'eau fraîche, 1,90 après usage d'eau tiède, 2,12 après usage d'eau très chaude.

Chez les hypochlorhydriques, lss boissons fraîches sont particulièrement indiquées, et la proportion doit en être réduits. Chez les hyperchlorhydriques, lss boissons chaudes ont l'avantage de provoqusr une sxcitation beaucoup moins vive d'une muqueuse déjà surexcitée.

Ces recherches furent lss premières entreprises sur cette question. Les conclusions en ont été plusieurs fois confirmées.

Influence comparée des différents alcools de fermentation sur l'action des diastases. (*Comptes rendus de la Société de biologie*, novembre 1899).

J'ai étudié l'influence des principaux alcools de fermentation (éthylique, propylique, butylique, amylique) sur les diastases suivantes : pepsine, trypsins, présure et sucrase. Ils exercent tous sur l'action de ces diastases une influence inhibitrice très nette, et cette action croît comme leur action toxique avec leur poids moléculaire.

Le petit tableau suivant résume, en ce qui concerne la pepsine, le résultat de ces recherches. Les nombres qui y sont inscrits représentent les quantités de pepsine qui, en l'absehce d'alcool, accompliraient le même travail digestif que 100 de pepsine en présence de 2 °/₀ de chaque alcool.

Sans alcool.	100
Alcool ethylique. 2 °/₀	87
— propylique —	75
— butylique —	51
— amylique —	10

Avec les autres diastases, les phénomènes sont très comparables. L'alcool méthylique, qui n'est pas un alcool de fermentation, ne figure pas sur cette liste. J'ai pu m'assurer qu'il occupe au point de vue de son action inhibitrice la place que lui assigne son poids moléculaire.

Action du chlorure de sodium sur la digestion gastrique dans les diverses formes de dyspepsies. (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 16 janvier 1904).

L'action du sel marin sur la digestion gastrique est très complexs, et il sst indispensable, pour la bien comprendre, de la dissocier en ses éléments. Les auteurs, qui ont voulu l'étudier en bloc, ont obtenu des

résultats contradictoires, si bien que par les uns (Rabuteau, Ogata, Munk et Ewald, Vincent), le sel est considéré comme un excitant, par les autres (Herzen, Leresche, Reichmann, Pawlow, Wolff), comme un modérateur de la sécrétion gastrique. Or, il peut être l'un et l'autre, selon les conditions dans lesquelles il est administré.

Il faut établir en effet une distinction entre l'action locale du sel sur la muqueuse gastrique, et son action générale en tant qu'accentuant la chloruration de l'organisme.

a) **Action locale** — D'expériences poursuivies sur deux chiens nourris plusieurs semaines avec des aliments sans sel, ou additionnés de quantités variables de sel, j'ai pu conclure, en contradiction avec Rabuteau, Munk et Ewald, et d'accord avec Herzen, Reichmann, Hayem, que *l'ingestion avec le repas d'un excès de sel provoque une diminution de l'acidité chlorhydrique du contenu gastrique.*

b) **Action générale.** — Depuis Cahn, on sait que la privation absolue de sel peut à la longue tarir la sécrétion chlorhydrique de l'estomac. Par contre si, par un artifice quelconque, on fait pénétrer le sel dans l'organisme sans le mettre en contact avec la muqueuse gastrique (Dastre et Frouin, Girard) on excite cette sécrétion. Elle augmente, d'après Hayem, à la suite d'une longue période d'hyperchloruration. Dans mes expériences, c'est les jours de repas sans sel, au cours d'une période de chloruration, que j'observai les sucs gastriques les plus abondants et les plus riches en acide chlorhydrique.

Il ne semble donc pas douteux que *la sécrétion chlorhydrique de l'estomac éprouve des variations parallèles à celles de la chloruration de l'organisme.*

c) **Action sur la protéolyse gastrique.** — Il était bien connu que les doses élevées de sel marin ralentissent la dissolution de l'albumine ; mais les opinions différaient en ce qui concerne les petites doses, que Lehmann, Wolberg considéraient comme excitantes. J'ai pu constater que *le sel marin a une action constamment retardante de la protéolyse.* Une dose de sel de 0,3 gr. °/₀ dans le contenu gastrique produit un retard de la dissolution de l'albumine comparable à celui qui résulterait d'une diminution de 40 à 50 °/₀ dans la quantité de pepsine. La dose normalement contenue dans l'estomac après un repas ordinaire est déjà un obstacle à la digestion.

Les conséquences thérapeutiques de ces faits expérimentaux se déduisent d'elles-mêmes. Je ferai remarquer seulement que, si on veut utiliser chez les hypochlorhydriques l'action excito-sécrétoire de la

chloruration, il est indispensable de chercher à éviter, d'une part l'action locale modératrice de la sécrétion du sel marin, d'autre part son action retardante de la protéolyse. On peut y arriver, soit en faisant pénétrer le sel marin par une autre voie que l'estomac (lavements), soit encore en le faisant ingérer dans l'intervalle des repas.

Action du formol sur la digestion. (*Bulletin de la Société de thérapeutique*, mai 1898).

L'emploi de l'aldéhyde formique pour la conservation de certaines substances alimentaires, son usage comme antiseptique intestinal, justifiaient quelques expériences en vue de savoir dans quelle mesure ce corps en solution très diluée retarde l'action des diverses diastases digestives. On savait déjà qu'en solution concentrée il la suspend complètement.

A la dilution de 1,5 °/₀₀ il réduit de 30 °/₀ la quantité d'amidon saccharifié par les amylases salivaire et pancréatique, de 40 °/₀ la longueur d'albumine dissoute par le suc gastrique, de 100 °/₀ la longueur d'albumine dissoute par le suc pancréatique, et retarde de 22 minutes la coagulation de la caséine par le ferment lab. A la dilution de 0,20 °/₀₀, son action retardante est à peu près nulle.

On peut conclure de ces expériences, que le formol à faibles doses exerce bien sur les diverses fermentations digestives une action retardante, mais que celle-ci n'est véritablement marquée que sur la digestion pancréatique des matières albuminoïdes. L'action de la salive, du suc gastrique (pepsine et lab) et de l'amylase pancréatique n'est sensiblement entravée que par des doses de formol supérieures à celles que, dans le but de pratiquer l'antisepsie intestinale, on peut introduire dans le tube digestif.

II. — *Analyse du suc gastrique*

Valeur clinique du chimisme stomacal. (*Compte rendu du premier Congrès français de médecine*, Lyon 1894).

Les procédés d'analyse utilisés par la clinique n'ont jamais qu'une exactitude relative. Ils n'en rendent pas moins de grands services, si le clinicien qui les utilise ne s'exagère pas leur valeur, et n'attribue à leurs indications que la signification qu'elle comporte.

C'est dans ce sentiment que, le premier congrès français de médecine interne ayant inscrit à son ordre du jour la question de la *valeur clinique du chimisme stomacal*, j'ai cherché à préciser de mon mieux, en utilisant surtout des documents personnels, la valeur des nouvelles méthodes d'exploration de la sécrétion gastrique.

Faisant d'abord la critique du repas d'épreuve, j'établis que, même en s'astreignant à rendre constantes dans toutes les opérations la quantité, la qualité, la température des aliments, l'heure de l'ingestion et l'heure de l'extraction du repas, on se place dans des conditions identiques en apparence, mais non comparables en réalité.

Dans une seconde partie, j'étudie la signification chimique des deux éléments de la *chlorhydrie* de M. Hayem, c'est-à-dire l'acide chlorhydrique libre (H) et l'acide chlorhydrique à l'état de composés chloro-organiques (C).

Dans le suc gastrique du petit estomac d'un chien qui a subi l'opération de Pawlow, il y a un acide avant toutes les propriétés de l'acide chlorhydrique *libre*. Dans le chyme extrait une heure après le repas d'épreuve d'un estomac humain, il n'y en a généralement pas, mais il y a en revanche une infinité de combinaisons de cet acide avec les substances les plus diverses : albumines, albumoses, peptones, acides aminés, amines ammoniaque, etc. De ces combinaisons, les unes conservent des propriétés acides comparables mais non identiques à celles de l'acide libre ; elles sont reliées à des combinaisons entièrement neutres par une chaine ininterrompue de composés intermédiaires à acidité progressivement décroissante.

Chaque procédé analytique provoque dans cette chaîne une coupure, qui porte sur un point différent suivant la réaction utilisée, si bien que l'acide étiqueté libre par chacun des auteurs qui se sont occupés de ce sujet n'est pas de l'acide libre au sens chimique du mot, et ne devrait être défini que par la réaction qui le caractérise. Pour M. Hayem c'est l'acide volatil à 100°, pour M. Mintz, celui qui réagit sur la phloroglucine vanilline, etc.

De ce que les coupures faites par les auteurs dans la chaîne des composés chloro-organiques sont artificielles, je me garde bien de conclure que leurs procédés soient à rejeter. La clinique nous montre qu'il n'est pas indifférent que, dans un chyme gastrique, l'analyse décèle de l'acide dit « libre », c'est-à-dire ayant conservé la plus grande partie de ses propriétés acides, ou de l'acide dit « combiné » dans lequel ces propriétés acides sont très atténuées.

La distinction mérite donc d'être conservée. Je ne propose même pas de changer le mot inexact d'acide libre que l'usage a consacré. Je ne demande qu'une chose, c'est qu'on ne lui attribue pas une signification qu'il n'a pas.

Enfin, dans une troisième partie, j'insiste sur ce fait qu'il n'existe pas de composition *normale* du chyme gastrique. Dans la réalité, l'état normal oscille dans des limites assez larges, et l'analyse constate des différences sensibles entre les sécrétions gastriques des divers sujets sains, et même parfois entre les sécrétions gastriques du même sujet examinées à des jours différents : il est donc prudent de ne considérer comme pathologiques que des modifications assez accentuées du chimisme.

La signification de ce travail a été parfois mal interprétée. On m'a fait dire que j'avais dénié toute valeur au chimisme stomacal : c'est une inexactitude. A une époque où, en Allemagne notamment, on paraissait faire table rase de toutes les notions antérieurement acquises sur la pathologie gastrique, et en particulier de tout ce qui concerne le rôle moteur si important de l'estomac, pour ne s'occuper que des variations de sa sécrétion, je me suis efforcé de démontrer qu'il fallait ajouter l'analyse chimique aux procédés d'exploration déjà connus, et non la leur substituer. Voici d'ailleurs les dernières lignes de mon travail :

« Ai-je diminué, par mes critiques, l'importance du chimisme stomacal dans l'esprit des membres du congrès ? Je ne le crois pas. Un symptôme (et la composition du chyme gastrique est un symptôme comme un autre) n'acquiert toute sa valeur que lorsqu'on en connaît exactement la portée et la signification.

C'est en exagérant l'infaillibilité du chimisme stomacal qu'on lui a nui dans l'esprit de bien des cliniciens. Il est temps de revenir à une notion plus exacte de sa valeur. Demandons-lui moins et il nous donnera davantage ».

Procédé clinique d'examen du contenu gastrique. *(Bulletin général de thérapeutique,* 1898).

Persuadé que la nécessité de l'intervention d'un chimiste de profession pour l'analyse du contenu gastrique a été un obstacle à la diffusion d'un procédé de diagnostic précieux, je me suis préoccupé, dans ce travail, de fournir aux cliniciens une méthode d'analyse d'une exécution facile même pour les personnes les moins rompues aux opérations chimiques, et permettant d'acquérir en quelques minutes des renseignements suffisants dans la majorité des cas sur la composition d'un chyme gastrique.

Je ne peux résumer en quelques lignes cette méthode d'analyse, qui n'est d'ailleurs originale que dans quelques détails. J'utilise le repas dit d'Ewald. Je décris minutieusement l'opération de l'extraction du chyme, en protestant contre l'emploi trop souvent recommandé d'une solution de cocaïne pour insensibiliser un pharynx, qui neuf fois sur dix, chez les malades réfractaires à l'introduction de la sonde, est insensible. Je note longuement les indications que peut fournir le simple examen de la masse extraite : quantité, aspect, couleur, odaur. Avec un peu d'habitude cet examen « clinique » du chyme permet le plus souvent de se faire en quelques secondes une idée assez exacte de la sécrétion gastrique, et fournit même certains renseignements précieux que l'analyse chimique ne donne pas.

Pour doser l'acidité et l'acide chlorhydrique, j'insiste sur la nécessité d'opérer sur la bouillie alimentaire, et non, comme on le fait habituellement, sur le liquide filtré. Des expériences multiples m'ont montré que la répartition de l'acide chlorhydrique est très inégale entre le liquide et les résidus solides, et qu'il en résulte des erreurs dans l'évaluation de l'acidité de la sécrétion.

L'opération est d'ailleurs plus rapide et exige beaucoup moins de substance.

Je fais, simultanément le dosage de l'acidité totale et de l'acide chlorhydrique libre de la manière suivante :

A 5[cc] de la bouillie gastrique, j'ajoute une goutte d'un réactif ainsi composé :

Diméthylamidoazobenzol	0 gr. 25
Phénolphtaléïne	2 gr.
Alcool	100 cc.

Le mélange devient rose s'il y a de l'acide chlorhydrique libre. On y ajoute goutte à goutta, avec un flacon compte-gouttes bien calibré, une solution diluée de soude jusqu'à disparition de la couleur rose. Le nombre de gouttes de solution nécessaires donne la mesure de l'acide libra. On continue l'addition jusqu'à réapparition de la couleur rose. Le nombre total des gouttes nécessaires donne la mesure de l'acidité totale.

S'il y a hyperchlorhydrie, cette opération suffit à renseigner le médecin sur le degré de cette hyperchlorhydrie. S'il y a hypochlorhydrie, il n'en est plus de même, et il faut savoir quelle est la part qui revient dans l'acidité aux composés chloroorganiques et aux acides de fermentation.

Deux réactions qualitatives permettent de trancher cette question ; l'une utilise le perchlorure de fer dilué qui vire au jaune d'or par l'acide lactique, le principal des acides de fermentation en milieu hypochlorhydrique ; l'autre le vert brillant qui, bleu en solution aqueuse, vire au vert puis au jaune en présence des composés chloroorganiques.

L'acide butyrique est suffisamment décelé par son odeur.

Toute cette opération ne dure pas plua de cinq minutea. Elle n'a pas la prétention de donner les mêmes renseignements qu'une analyse complète ; elle est en général suffisante pour le clinicien qui ne poursuit pas une recherche scientifique.

Pour les autres opérations de l'analyse, je renvoie au mémoire origioal.

Recherche et dosage de la pepsine dans le contenu gastrique des dyspeptiques, (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale,* mars 1899).

Après une revue critique des différents procédés de dosage de la pepsine, je fais une étude expérimentale complète du procédé utilisé par Mette et son maître Pawlow pour la mesure du pouvoir digestif des liquides gaatriquea, et j'indique lea modifications qui permettent de le transformer en un procédé de dosage de la pepsine.

Appliquant ce procédé à l'étude dea liquides gastriques des dyspeptiques, j'arrive aux conclusions suivantes :

« La pepsine, ou du moina son zymogène, ne diaparait jamais entièrement de l'estomac.

Les variations de la pepsine sont de même sens que celles de l'acide chlorhydrique, mais sans leur être rigoureusement parallèles. Les rapports des quantités de pepsine aux quantités d'acide ont varié dans mes expériences du simple au sextuple.

Les variations de la pepsine ne semblent pas plus limitées que celles de l'acide chlorhydrique comme l'ont avancé plusieurs auteurs (Hasche, Gintl, Kovesi), mais au contraire plus étenduea. Si elles ont paru plus restreintes qu'elles ne sont en réalité, c'eat que l'on a toujours considéré les quantités de pepsine comme proportionnelles aux quantités d'albumine dissoute ou de peptone formée, tandis qu'elles sont en réalité proportionnelles aux carrés de ces quantités. »

La recherche des produits de digestion dans les liquides gastriques. Sa valeur séméiologique. *(Comptes rendus de la Société de Biologie*, janvier 1894).

On a cru trouver, dans l'évaluation de la quantité de peptones contenue dans le chyme gastrique, une mesure du travail chimique de l'estomac ; c'était une illusion. De très nombreuses recherches ne m'ont permis de constater aucune relation régulière entre la proportion des peptones et l'activité du suc gastrique mesurée par sa teneur en acide chlorhydrique, ou par son pouvoir digestif *in vitro*.

La présence des produits de peptonisation incomplète (syntonines et propeptones) a été considérée comme l'indice d'un mauvais travail digestif. S'il en était ainsi, peptones et produits de peptonisation incomplète devraient subir des variations quantitatives de sens inverse. Il n'en est rien ; j'ai constaté que le plus souvent les variations des peptones et des produits de peptonisation incomplète sont parallèles.

L'étude des produits de digestion des amylacés (dextrines et sucres) conduit à des conclusions analogues.

N'y a-t-il donc aucun profit à tirer de l'étude de ces variations ?

Si ! à condition de lui demander toute autre chose que ce qu'on lui demande habituellement.

En réalité la richesse du chyme gastrique en produits de digestion dépend beaucoup moins de l'activité de leur production que de la rapidité de leur élimination, soit par absorption intra stomacale, soit par évacuation dans le duodénum.

On pourra admettre qu'il y a diminution de la faculté éliminatrice de l'estomac, chaque fois que l'analyse décélera dans le contenu gastrique un excès habituel d'un produit de digestion dont la formation peut être considérée, d'après la composition chimique du suc gastrique, comme peu abondante, par exemple de la peptone chez un hypochlorhydrique, du sucre chez un hyperchlorhydrique.

Il y aura au contraire augmentation de la faculté éliminatrice de l'estomac, quand l'analyse décélera dans le contenu gastrique une faible proportion habituelle d'un produit de digestion, dont la formation peut être considérée, d'après la composition chimique du suc gastrique, comme active, par exemple des peptones chez un hyperchlorhydrique, du sucre chez un hypochlorhydrique.

La recherche dans un chyme gastrique des produits de digestion ne fournit donc, contrairement à ce qu'on pourrait attendre, aucune indi-

cation sur l'activité digestive du suc gastrique, mais elle peut permettre de dépister une tendance à la stase, qui ne se traduit par aucun de ses symptômes habituels.

Rapports de l'acidité gastrique et de l'acidité urinaire. *(Comptes rendus de la 25e session de l'Association française pour l'avancement des sciences*, Tunis 1896).

Depuis que Bence Jones a constaté la tendance de l'urine à devenir alcaline au cours de la digestion stomacale, de nombreux auteurs ont cherché à préciser les relations qui existent entre l'acidité de l'urine et celle du suc gastrique.

La question n'avait pas qu'un intérêt théorique. Si cette relation eût été bien connue, il eût été possible de connaître l'acidité du suc gastrique par un simple dosage de l'acidité urinaire.

Mes recherches m'ont démontré que cette relation n'existe pas, ou, pour mieux dire, qu'elle n'est pas assez simple pour être utilisable dans un but séméiologique.

En même temps que se produit la sécrétion gastrique, se préparent en effet les sécrétions biliaire, pancréatique et duodénale. Tandis que la première emprunte au chlorure de sodium du sang son chlore, les dernières recueillent l'élément sodium. La bile notamment ne peut se constituer que par l'emprunt par le foie au sang d'une certaine quantité de sodium, destiné à saturer les acides biliaires et les acides gras. Aussi l'alcalinisation du sang provoquée par la sécrétion gastrique est-elle plus marquée dans la veine porte que dans la circulation générale.

Dans le duodénum, quand le chyme gastrique se mélange à la bile et aux sucs pancréatique et entérique, le chlorure de sodium se reconstitue. Il n'y a donc, dans l'acte digestif, mise en liberté définitive ni d'acide, ni d'alcali, mais seulement dédoublement momentané du chlorure de sodium.

Quand il existe une harmonie normale entre les fonctions du foie et de l'estomac, il n'y a pas de motif à une alcalinisation post prandiale de l'urine, quel que soit le type chimique de la sécrétion gastrique, et celle-ci n'aura lieu que quand l'équilibre sera rompu, soit par insuffisance de la sécrétion biliaire ou pancréatique, soit par exagération non compensée de la sécrétion gastrique.

C'est un symptôme hépatique autant que gastrique.

III. — *Névroses gastriques*

Contribution à l'étude du mérycisme chez l'homme, et en particulier de son mécanisme avec M. G.-H. Lemoine. (*Revue de Médecine*, 1894).

A l'occasion d'un cas de mérycisme longuement observé, j'ai fait une étude d'ensemble de cette affection. Les deux points originaux de cette étude concernent les rapports de la rumination avec le chimisme gastrique, et le mécanisme de la rumination.

En ce qui concerne les relations du mérycisme avec les troubles chimiques de la sécrétion, il existait dans la science quelques observations peu concordantes. Tantôt on avait trouvé chez les mérycoles de l'hyperchlorhydrie (Alt), tantôt de l'hypochlorhydrie (Boas, Jürgensen), tantôt un chimisme normal (Stein).

Mon malade avait ceci de particulier que sa sécrétion était essentiellement variable. Or, en examinant très attentivement la marche de son mérycisme, je ne pus constater aucune différence nette entre les périodes où il était légèrement hyperchlorhydrique, et celles où il était très nettement hypochlorhydrique. Il n'y a donc pas de relations essentielles entre les modifications du chimisme gastrique et le mérycisme ; toutefois je suis peu disposé à admettre leur indépendance absolue, et je conclus, comme l'avait fait M. Hayem, au sujet des rapports des vomissements avec les troubles dyspeptiques : il n'y a pas de forme de dyspepsie chimique qui ait comme conséquence nécessaire la rumination, mais celle-ci peut-être, chez certains sujets prédisposés, provoquée et entretenue par les troubles dyspeptiques les plus divers.

En ce qui concerne le mécanisme de la rumination, l'enregistrement simultané de la pression de l'air dans les fosses nasales, des mouvements du thorax et de l'abdomen, m'a permis de l'interpréter de la manière suivante :

1re période. — Le diaphragme s'abaisse brusquement et la glotte se ferme. Il en résulte trois choses : 1° dans la cavité thoracique se produit un vide relatif, sous l'influence duquel l'air extérieur vient distendre l'œsophage et parfois pénètre jusque dans l'estomac ; 2° l'extrémité inférieure de l'œsophage est attirée en bas, et, comme à ce moment la tête est rejetée en arrière, le pharynx et l'œsophage sont transformés dans toute leur étendue en un tube droit, rigide et distendu par l'air.

2e *période*. — A ce moment entrent simultanément en jeu deux groupes de muscles : 1° les muscles inspirateurs se contractent et dilatent fortement le thorax ; il en résulte, le diaphragme restant abaissé et la glotte fermée, une augmentation du vide intrathoracique ; 2° Les muscles de la paroi abdominale compriment fortement l'estomac ; sous la double influence de la compression brusque de cet organe, et de l'appel fait dans l'œsophage par le vide intrathoracique, le bol alimentaire est lancé brusquement dans la bouche à travers l'œsophage transformé en tube rigide.

Ces recherches permettent de rapprocher le mérycisme de l'homme de la rumination normale des animaux si bien étudiée par Chauveau et Toussaint.

Sur le mécanisme de l'aérophagie. (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1er mars 1901).

Il existe deux formes très différentes d'aérophagie, que M. Hayem désigne sous les noms d'aérophagie simple ou sialophagie, et d'aérophagie éructante ou spasmodique.

Dans la première il semble que l'air soit simplement dégluti, seul ou avec de la salive, d'où le nom de sialophagie de M. Hayem.

Quant à la seconde, son mécanisme est tout autre, très analogue à celui du mérycisme que je viens d'exposer, et je n'hésite pas à la considérer comme un *mérycisme gazeux*.

Au moment de la rumination chez le mérycole, j'ai constaté en effet très nettement les deux phénomènes caractéristiques de l'aérophagie convulsive : l'aérophagie et l'éructation. Si ces phénomènes sont, dans une certaine mesure, masqués par la régurgitation alimentaire, ils sont cependant faciles à mettre en évidence. La pénétration de l'air dans l'estomac se trahit à l'auscultation de la région épigastrique. Quant à l'émission de gaz, elle est toujours considérable au moment du retour dans la bouche du bol alimentaire.

Pourquoi le même mécanisme aboutit-il, dans un cas au rejet exclusif de gaz, et dans l'autre d'aliments ?

Il me semble qu'on peut trouver une explication de cette différence dans ce fait que les phénomènes spasmodiques sont moins intenses dans l'aérophagie que dans le mérycisme. Les forces mises en jeu sont même parfois insuffisantes à faire pénétrer les gaz jusque dans l'estomac, et

tout le phénomène se passe dans l'œsophage. La nature des gaz rejetés m'a permis parfois de faire nettement la distinction entre les éructations œsophagiennes et les éructations gastriques.

Sur un cas de dyspepsie avec chimisme variable, avec M. G.-H. Lemoine. *(Revue de Médecine*, 1893).

La variabilité du chimisme gastrique chez les dyspeptiques nerveux est aujourd'hui généralement admise. Il n'en était pas de même en 1893 quand je publiai ce travail, dont tout l'intérêt provient de la multiplicité des analyses effectuées en un temps relativement court chez le même malade. Il s'agissait du mérycole sur lequel je fis l'étude du mécanisme de la rumination. Je pouvais prélever sans tubage, à chaque période de sa digestion, de petites quantités du chyme ruminé, et étudier ainsi, non seulement les variations de composition de ce chyme à un moment précis du travail digestif, mais les variations de l'évolution, dont M. Hayem a montré toute l'importance. Je n'ai pas pratiqué moins de cent une analyses complètes d'heure en heure après les repas, parfois de demi-heure en demi-heure.

Cette étude mettait hors de doute l'existence chez certains dyspeptiques d'une variabilité considérable du chimisme gastrique, en contraste frappant avec la fixité que l'on rencontre chez d'autres. La teneur en acide chlorhydrique (C + H) varia, à la même phase de la digestion, de 2,7 p. 1000 à 0,60. La durée et la forme de l'évolution digestive ne présenta pas des variations moins nettes.

Ces transformations n'étaient pas chez notre malade le résultat de crises séparées par des intervalles d'état normal. Le fait n'eût eu aucun intérêt. Il s'agissait de variations périodiques de la fonction digestive, passant alternativement par des maximum et des minimum, sans sauts brusques et par gradations régulières, variations spontanées ou provoquées par des causes insignifiantes hors de proportion avec l'effet produit.

Je fais remarquer en terminant que, dans les dyspepsies avec chimisme variable, les symptômes subjectifs sont plus accentués pour une même déviation de la sécrétion en dehors du type normal, que dans une dyspepsie à type chimique fixe. En effet, dans cette dernière, il s'établit du côté de l'intestin, du foie, du pancréas, des modifications fonctionnelles de nature à atténuer les effets fâcheux du trouble sécrétoire gastrique. Le malade lui-même peut régler son hygiène alimentaire en vue

de ce trouble sécrétoire. Si le chimisme est variable, rien de tout cela n'est possible, et il se produit ce que j'ai observé chez mon malade, des symptômes d'hyperchlorhydrie avec une quantité d'acide chlorhydrique à peine supérieure à la normale, une sensation de pesanteur considérable pour une hypochlorhydrie très peu accentuée.

IV. — *Toxines gastriques*

(Voir le chapitre *Intoxications*).

V. — *Sténose spasmodique du pylore*

Cathétérisme digital du pylore pour sténose spasmodique de cet orifice, dans un cas de cancer de l'estomac. (*Lyon médical*, janvier 1898).

Les points intéressants, mis en évidence par cette observation, sont les suivants :

1° Une rétention excessive n'est pas un signe certain de sténose pylorique; elle peut se manifester dans un estomac cancéreux avec un pylore libre et sans atonie des parois, par le fait d'un simple spasme.

2° Les contractions péristaltiques de l'estomac visibles à travers les parois abdominales, coïncidant avec une stase accentuée, ne sont pas non plus un signe certain de sténose anatomique du pylore.

3° Un seul cathétérisme du pylore pratiqué avec le doigt, refoulant dans l'orifice pylorique les parois de l'estomac, peut être suivi d'une sédation prolongée du spasme (deux mois dans le cas que je rapporte).

4° Il est connu que l'appétit en général, et l'appétence pour la viande en particulier peuvent être conservés au cours du cancer de l'estomac. On a prétendu que cette conservation était spéciale aux cas de cancer sans hypochlorhydrie. Je montre qu'elle peut coïncider avec une sécrétion chlorhydrique à peu près tarie.

VI. — *Retentissements éloignés des dyspepsies gastriques*

Influence des troubles gastro-intestinaux sur l'apparition des douleurs fulgurantes du tabes. (*Bulletin de la Société de thérapeutique*, décembre 1900).

On a coutume de considérer comme accidents éloignés des dyspepsies un certain nombre de troubles nerveux, douleurs, vertiges, palpitations, pour lesquels on ne trouve pas de cause organique, et dont l'apparition est manifestement liée à des troubles des fonctions gastriques. Or ces accidents ne sont très souvent que la révélation par l'estomac de troubles dus en réalité à des lésions encore trop peu avancées pour se manifester en dehors de l'influence des troubles digestifs. Si l'estomac est parfois un simulateur de lésions du système nerveux ou des autres organes, c'est bien souvent un révélateur.

A l'appui de cette affirmation, j'apporte l'observation d'un sujet atteint de douleurs des membres inférieurs, survenant par crises d'une durée de plusieurs jours. Le malade avait remarqué lui-même que ses crises étaient constamment annoncées par un état saburral de la langue, de la constipation, de l'inappétence, des malaises divers au cours de la digestion. Il parvenait souvent à les éviter ou à les faire cesser prématurément par un purgatif. La corrélation entre les manifestations douloureuses et les troubles gastro intestinaux était si frappante, que le malade avait été considéré comme un gastrique avec manifestations douloureuses d'origine dyspeptique, et traité comme tel avec un succès relatif, ce qui avait paru confirmer le diagnostic. Or, à un examen attentif, il s'agissait d'un tabes indiscutable.

A la suite de cette observation, j'insiste sur la nécessité : 1° de se rappeler le rôle révélateur de l'estomac vis-à-vis de certaines lésions organiques, de ne pas se contenter d'établir la corrélation entre les troubles gastriques et les phénomènes morbides observés pour conclure à leur origine stomacale, mais de rechercher soigneusement les lésions organiques qui peuvent les expliquer ; 2° si on a trouvé ces lésions, de ne pas renoncer pour cela à traiter l'état gastrique, puisque, en améliorant celui-ci, on peut atténuer considérablement les manifestations de la lésion.

Note sur la digestion pancréatique chez les hyperchlorhydriques. (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1er mai 1897). **Sur l'amaigrissement des hyperchlorhydriques.** (*Journal des praticiens*, 14 mars 1903).

Au moment où le chyme gastrique franchit le pylore, il est saturé par les diverses sécrétions qui se déversent dans le duodénum (suc pancréatique, bile, suc entérique), et cette saturation rend possible l'action ultérieure des ferments du pancréas. Que se passe-t-il chez les hyperchlorhydriques, chez qui cette saturation est vraisemblablement retardée, et chez qui, par conséquent, le suc pancréatique sécrété se trouve momentanément en contact avec un excès de suc gastrique très actif ?

Les expériences de Kühne permettaient de prévoir une action nocive de l'acide chlorhydrique sur la pancréatine, mais, dans quelle mesure cette action entrave-t-elle la digestion pancréatique? C'est la question que j'ai essayé de résoudre par l'expérience, et j'ai pu constater que le contact instantané d'un suc gastrique très acide (Acidité totale 4,12 pour 1000. Acide chlorhydrique libre, 3 pour 1000) extrait d'un estomac humain avec de la pancréatine suffit à en faire disparaître les propriétés protéolytiques et amylolytiques. On conçoit que la digestion intestinale puisse être, dans certains cas d'hyperchlorhydrie, tout à fait compromise. C'est là une des causes les plus importantes de l'amaigrissement si remarquable que subissent, malgré une alimentation surabondante, beaucoup d'hyperchlorhydriques. L'administration de poudres alcalines, vers la fin de la digestion gastrique, prescrite à ces malades dans le but de calmer leurs douleurs, a de plus l'utilité de protéger les ferments du pancréas contre l'action nuisible d'un chyme hyperacide.

Dans le second mémoire j'étudie les autres causes d'amaigrissement des hyperchlorhydriques.

VII. — *Traitement des maladies de l'estomac*

(Voir les chapitres *Thérapeutique* et *Alimentation et Régimes*)

VIII. — *Publications critiques*

Revue critique annuelle sur les maladies de l'estomac. (*Archives générales de médecine*, 1899-1900-1901-1902). — **L'hygiène du dyspeptique.** (*Un volume de la bibliothèque d'hygiène thérapeutique du Pr Proust.* Paris 1900).

I. J'ai fait, pendant quatre ans, une revue générale des travaux consacrés dans le cours de l'année aux maladies de l'estomac. Cette revue ne fut pas un compte rendu analytique des quatre cents mémoires environ que j'ai dû parcourir pour sa rédaction, mais un exposé critique de l'évolution, sous l'influence des travaux publiés chaque année, et de mes propres observations, de mes idées personnelles sur la physiologie et la pathologie gastrique. La publication en fut interrompue par la transformation des archives générales de médecine en journal hebdomadaire.

II. Le volume que j'ai publié sous le titre l'*Hygiène du dyspeptique*, dans la bibliothèque d'hygiène thérapeutique du professeur Proust, est actuellement épuisé, et sa seconde édition est en préparation.

Une première partie est consacrée à l'hygiène générale de la digestion. L'étude de l'hygiène alimentaire, de la ration d'entretien, des divers aliments naturels, de leur préparation, de leur combinaison en vue d'un régime rationnel y tiennent la plus grande place. J'étudie à la suite l'influence sur les phénomènes digestifs du climat, de l'exercice, du sommeil, du vêtement, du tabac.

Une seconde partie expose le traitement hygiénique des divers troubles dyspeptiques. Je n'ai pas cru m'écarter de mon sujet en consacrant quelques chapitres à l'étude des questions les plus importantes de la thérapeutique gastro-intestinale, action des alcalins, des acides, des ferments digestifs, antisepsie gastro-intestinale, lavage de l'estomac et de l'intestin, purgatifs, eaux minérales.

Sous une forme concise, volontairement très simple, sans prétention à l'érudition, ce volume résume, je crois, tous les renseignements nécessaires pour faciliter au médecin la prescription à un dyspeptique d'un règlement hygiénique de son existence.

VI

FOIE ET BILE

I. — *Recherches sur la glycosurie alimentaire*

Contribution à l'étude de la glycosurie alimentaire. Glycosurie alimentaire chez l'homme bien portant, avec M. Roque. *(Archives de médecine expérimentale*, mars 1895). **Valeur clinique de l'épreuve de la glycosurie alimentaire** *(Archives générale de médecine*, mai 1899). **De l'insuffisance hépatique, et en particulier de son diagnostic par l'épreuve de la glycosurie alimentaire.** *(Comptes rendus du sixième congrès français de médecine*, Toulouse, 1902).

Quand, en 1895, je publiai mon premier mémoire sur l'épreuve de la glycosurie alimentaire, sa valeur pour l'appréciation de l'état de la cellule hépatique n'était pas mise en doute. C'est l'opinion médicale courante qu'exprimait Chauffard dans cette phrase de son remarquable article du *Traité de médecine* : « Pour juger de la fonction glycogénique, on fera l'épreuve de la glycosurie alimentaire.... ; plus la lésion hépatique sera profonde, plus la réduction de la liqueur cupro-potassique sera rapide et complète.... ». Hanot ayant posé en principe que, dans une maladie du foie, le pronostic est lié à l'état de la cellule hépatique, la glycosurie alimentaire semblait donner en quelque sorte la mesure de la gravité du pronostic.

Or voici à quelles conclusions me conduisaient mes recherches :

« Nous avons nous-même recherché fréquemment la glycosurie alimentaire dans des affections hépatiques graves, et nous n'avons pu constater *aucune relation* entre le degré d'altération de la cellule hépatique constaté à l'autopsie, et la

facilité avec laquelle le sucre passe dans l'urine. Nous n'avons pas obtenu de glycosurie alimentaire chez des cirrhotiques en état d'ictère grave, la veille de leur mort, alors que le foie était profondément altéré ; nous l'avons trouvée, au contraire, chez des gens sains à l'état normal, ou sous l'influence d'un trouble hépatique insignifiant, quelques malaises digestifs par exemple.

Il nous a même paru que de simples modifications fonctionnelles du foie sont plus efficaces pour provoquer la glycosurie alimentaire que des lésions destructives, même avancées, de la cellule hépatique...

Nous sommes donc amenés à cette conclusion que le signe de Colrat ne peut être considéré, ni comme un symptôme d'obstruction de la veine-porte, ni comme l'indice d'une altération profonde des cellules hépatiques, et que l'absence de glycosurie alimentaire ne peut être non plus un signe d'intégrité de ces cellules. Pouvons-nous la considérer, quand elle existe, comme la preuve que le foie est altéré, si légèrement que ce soit, dans son fonctionnement? Ce n'est même plus possible... »

Ces propositons étaient trop inattendues pour être acceptées sans lutte. En les enregistrant, dans son important rapport au congrès de Bordeaux sur les rapports du foie et de l'intestin, si Hanot ne mit pas en doute la justesse de mes expériences, ce fut par pure courtoisie ; mais il était alors si persuadé que l'altération du foie est la condition nécessaire de la production de la glycosurie alimentaire, qu'il crut pouvoir prédire à mes sujets bien portants, mais présentant ce symptôme, une maladie de foie pour l'avenir.

Cependant, plus je multipliais mes expériences, plus ma conviction s'affirmait. En 1898 à la Société médicale des hôpitaux, en 1899 dans les archives générales de médecine, en 1902 au Congrès de médecine de Toulouse, je soutenais la même thèse, trouvant des arguments, non seulement dans mes recherches nouvelles, mais dans les nombreux mémoires publiés sur la même question tant à l'étranger qu'en France.

Aujourd'hui le débat semble terminé, et j'ai la satisfaction de constater que les conceptions actuelles sont de plus en plus conformes aux idées que j'ai défendues.

Voici en quels termes s'exprime Charrin dans son rapport au congrès de Toulouse :

« Chez les sujets atteints d'une affection du foie, il ne semble pas, comme d'ailleurs le pensent Linossier et Roque, que la glycosurie alimentaire soit aussi commune qu'on l'a prétendu. ... De plus en plus, on reconnaît que plusieurs conditions, *en dehors du fonctionnement de la glande biliaire*, se révèlent capables d'exercer une action sur la glycosurie alimentaire, symptôme que, d'autre part, toute tare de cette glande n'engendre pas; il est donc indispensable de se montrer prudent, extrêmement réservé, quand on est tenté de s'appuyer sur ce phénomène pour juger l'insuffisance hépatique. »

Voici encore l'opinion de Lépine, opinion d'autsnt plus intéresssnte qu'il fut de ceux qui crurent à la valeur de la glycosurie alimentsire :

« Elle passe aux yeux de quelques personnes pour nous renseigner plus particulièrement sur l'état des cellules du foie. Je ne voudrais pas m'inscrire en faux contre cette opinion que j'ai autre fois partagée, mais je dois rappeler qu'elle est très discutable. » (*Revue de médecine*, 1901, p. 700).

Les auteurs allemands sont encore plus catégoriques.

Quelle est donc la signification de la glycosurie alimentaire ? Encore faut-il qu'elle signifie quelque chose.

Il y a dans l'orgsnisme une fonction d'utilisation du sucre en constante activité. Cette fonction semble répartie à tous les tissus, et non dévolue à un tissu ou à un organe en particulier. Elle est complexe, et fait sppel à des processus d'analyse (glycolyse) et de synthèse (formation intracellulaire de glycogène et de graisse). Le foie y intervient pour sa part, mais son rôle n'est ni exclusif, ni peut-être même prépondérant. Benvenuti n'a-t-il pas conststé postérieurement à mes recherches que, chez un chien porteur d'une fistule d'Eck, c'est-à-dire dont le sang porte passe directement dsns la veine cave sans traverser le foie, la glycosurie alimentaire est aussi difficile à obtenir que chez un chien normal ?

C'est cette fonction complexe d'utilisation du sucre dont l'épreuve de la glycosurie alimentaire mesure la valeur, et encore la mesure-t-elle fort mal. Elle ne constate, en effet, que sa suffisance ou son impuisssnce devant un travail exagéré conventionnel imposé à l'organisme. C'est d'ailleur un trouble fonctionnel et non une lésion qu'elle met en évidence, et voilà pourquoi j'ai pu voir apparaître accidentellement, à la suite d'un trouble léger comme un simple embarras gastrique, une glycosurie alimentaire que ne provoquent pas des lésions profondes du foie.

Quant à la glycosurie alimentaire habituelle, je fais remarquer dans mon mémoire de 1899 qu'il n'y a entre elle et certaines formes de diabète qu'une différence d'intensité. La glycosurie alimentaire doit donc être considérée comme un diabète atténué, un diabète fruste. De même qu'il y a plusieurs formes de diabète, il y a plusieurs formes de glycosurie alimentaire, et on peut notamment distinguer une glycosurie alimentsire nerveuse et une glycosurie alimentaire hépatique. Quant à l'interprétation de ces diverses formes de glycosurie alimentaire, il faut nous résigner à reconnaître qu'elle est aussi obscure que celle des diabètes euxmêmes, et que bien des recherches sont nécessaires pour l'éclairer.

Je ne puis insister davantage, mais je résume, pour terminer,

quelques-uns des résultats nouveaux mis en évidence par l'étude de la glycosurie alimentaire chez l'homme bien portant

Mes expériences ont porté sur dix-neuf sujets auxquelles des doses croissantes de saccharose ont été administrées jusqu'à ce que l'analyse décélât la présence de ce sucre dans l'urine (1).

La saccharosurie a été constatée :

Avec 50 gr.	de sucre dans	29	pour 100 des cas
100	—	39	—
150	—	55	—
200	—	74	—
300	—	89	—
350	—	100	—

La glycosurie a été constatée :

Avec 50 gr.	de sucre dans	11	pour 100 des cas
100	—	16	—
150	—	19	—
200	—	29	—

L'élimination présente son maximum de une à quatre heures après l'ingestion. Elle est en général terminée après huit heures.

La quantité de sucre éliminée n'est jamais qu'une très petite fraction de celle du sucre ingéré. Après ingestion de 100 gr. de sucre, j'en ai dosé au maximum dans l'urine 2gr. 4.

On voit donc que, chez les sujets bien portants, après ingestion de saccharose, il peut se produire soit de la saccharosurie, soit, à un moindre degré, de la glycosurie (je n'ai jamais constaté de lévulosurie). L'une et l'autre apparaissent quand la dose de sucre ingéré dépasse un minimum très variable d'un sujet à l'autre, variable chez un même sujet d'un jour à l'autre sous les plus légères influences. Ce minimum ne correspond pas, comme on l'admettait avec Hofmeister, à l'existence d'une « limite d'assimilation », en deçà de laquelle tout le sucre est utilisé ; en réalité il existe, pour chaque personne, et pour chaque espèce de sucre, un « coefficient d'utilisation » individuel croissant dans des limites restreintes avec la quantité de sucre ingéré, toujours très élevé (au minimum 97,2 pour 100 dans nos expériences) ; l'élimination du sucre commence dès les plus petites doses ingérées, mais ne se manifeste par

(1) J'insiste dans mon mémoire sur la nécessité de substituer, dans la recherche de la glycosurie alimentaire, le glucose pur au saccharose, mais je devais étudier l'épreuve de colrat telle qu'elle était employé en France en 1895.

les réactifs usuels qu'après l'ingestion d'une quantité de sucre d'autant plus grande que le coefficient d'utilisation est plus élevé.

La saccharosurie alimentaire est un phénomène constant chez l'homme sain. Les doses après lesquelles elle a été manifeste ont varié de 50 à 350 grammes. La glycosurie alimentaire, après ingestion de saccharose, est en général moins abondante que la saccharosurie, et exige pour être manifeste l'ingestion de doses plus fortes de sucre.

L'alcool ingéré avec le sucre en quantité modérée ne paraît avoir aucune influence ni favorisante ni retardante sur le phénomène.

Des divers sucres, c'est le saccharose qui passe le plus facilement dans l'urine; le glucose, et surtout le lactose sont mieux retenus par l'organisme. J'ai retrouvé ce dernier dans l'urine à l'état de lactose, comme Worm Muller, et contrairement à Moritz.

Le tableau suivant donnera une idée de la différence entre l'assimilation des divers sucres :

Sucre ingéré	Sucre éliminé
100 gram saccharose . . .	1,71 saccharose 0,25 glucose
100 — glucose	0,39 glucose
100 — lactose	0,28 lactose

Les sujets bien portants qui manifestent de la glycosurie alimentaire pour la dose de sucre ingéré généralement utilisée dans la recherche de la glycosurie alimentaire pathologique (100 gr.) sont les sujets à tendances arthritiques héréditaires ou acquises.

II. — *Recherches sur la bile*

Quelques expériences sur la bile. (*Thèse de la Faculté de médecine de Lyon*, 1882). **Note sur l'élimination du salicylate de soude par la bile.** (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 30 mars 1901).

I. Je me suis proposé de fixer les quantités d'azote, de soufre, et de fer, contenues dans la bile du chien à l'état normal. Il me semblait en effet, que de l'étude des variations de ces trois éléments susceptibles d'être exactement dosés, on pourrait tirer des conclusions assez précises sur l'état de la sécrétion biliaire.

L'azote entre dans la constitution de la plupart des substances con-

tenues dans la bile : sa proportion en mesure en quelque sorte la concentration. Le soufre existe dans la bile exclusivement à l'état d'acide taurocholique ; cet acide étant, non seulement éliminé, mais élaboré par le foie, les variations dans les proportions de soufre peuvent permettre d'évaluer les variations d'activité de la glande hépatique, en tant qu'organe sécréteur de la bile. Les quantités de fer enfin sont en relation étroite avec la destruction de l'hémoglobine.

Voici, d'après mes analyses, les quantités moyennes de ces trois éléments :

	Biles vésiculaires	Biles de fistules
Az.	6,5 p. 1000	4,8 p. 1000
S.	10,5 —	0,79 —
Fe.	0,017 —	0,017 —

Les proportions de fer indiquées dans ce tableau sont très inférieures à celles qui étaient généralement admises avant mes recherches et qui n'étaient pas moindres de 0,060 p. 1000. Cette contradiction avec les expériences antérieures m'a imposé une étude très attentive de mon procédé de dosage, à la suite de laquelle j'ai pu affirmer l'exactitude de mes chiffres, exactitude confirmée d'ailleurs par des recherches ultérieures.

2° J'ai cherché à préciser quelques conditions de la résorption des acides biliaires dans l'intestin et de leur retour dans la sécrétion biliaire, et j'ai constaté notamment les deux faits suivants :

a) L'introduction de l'acide taurocholique dans l'intestin du chien, non seulement amène une augmentation notable de la quantité du soufre de la bile, ce qui était bien connu, mais l'excès de soufre éliminé par la bile est très supérieur à la quantité de cet élément ingéré à l'état d'acide taurocholique (dans le rapport 1,6/1). Il faut donc admettre que, non seulement cet acide est résorbé pour être réêliminé par la bile, mais que sa résorption produit une excitation de la sécrétion biliaire.

b) L'introduction de taurine dans l'intestin agit dans le même sens sur la proportion de soufre de la bile, mais l'excès de soufre éliminé par la bile sous cette influence est notablement inférieur à la quantité de cet élément ingéré à l'état de taurine. Cette expérience permet de soupçonner que la portion de l'acide taurocholique qui, dans l'intestin normal, subit un dédoublement en acide cholalique et taurine, échappe en partie au phénomène de la circulation, et ne fait pas retour à la bile.

c) Les substances dites cholagogues ne provoquent pas un accroissement parallèle dans les proportions des divers éléments de la bile;

sous leur influence la sécrétion devient à la fois plus aqueuse et plus riche en soufre. L'augmentation relative du soufre (c'est-à-dire de l'acide taurocholique) dans la bile de chien paraît être la manifestation la plus nette d'un excès d'activité de la sécrétion biliaire.

A ce point de vue, le sublimé corrosif doit être considéré comme le plus puissant des quelques cholagogues dont j'ai essayé l'action, puis viennent le sulfate de sodium, la pilocarpine, et, en dernier lieu le bicarbonate de sodium, qui semble plus un fluidifiant de la bile qu'un véritable cholagogue.

II. Le salicylate de soude est actuellement considéré comme le meilleur antiseptique des voies biliaires. Il m'a paru intéressant de rechercher dans quelle proportion ce médicament s'élimine par la bile, et si cette proportion est suffisante pour exercer une action antiseptique réelle.

J'ai soumis à cet effet des chiens de forte taille à l'action de doses quotidiennes de salicylate de soude correspondant à 5 grammes pour un homme de poids moyen. Le sixième jour du traitement, je les ai sacrifiés par hémorragie, et ai dosé l'acide salicylique dans le sang, dans l'urine, dans la bile vésiculaire, et dans le tissu hépatique bien débarrassé de sang.

Mes conclusions sont les suivantes :

L'acide salicylique s'élimine activement par la bile. La proportion de ce corps contenue dans la bile vésiculaire (et elle est probablement moindre dans la bile du canal hépatique) est généralement très inférieure à celle que l'on trouve dans un volume égal d'urine (0 g. 17 p. 1000 au lieu de 1 g. dans le cas où la différence fut le plus considérable). Toutefois, quand le rein fonctionne d'une manière anormale, la proportion d'acide salicylique de la bile peut dépasser celle de l'urine (0,35 p. 1000 dans la bile pour 0,18 dans l'urine), comme s'il s'exerçait une suppléance entre les deux émonctoires.

Tandis que la teneur du sang en acide salicylique varie beaucoup suivant le moment auquel on a fait l'analyse (de 0,20 p. 1000 à 0,04), la teneur du tissu hépatique reste à peu près constante, voisine de 0 g. 05 p. 1000. Elle peut être supérieure à celle du sang (0,06 dans le foie pour 0,04 dans le sang). Cette proportion fixe ne peut être dépassée, l'excès s'éliminant par la bile. Dans une expérience, il a suffi que la teneur du foie en acide salicylique ait varié de 0 g. 01 pour 1000, pour que la teneur de la bile ait plus que doublé.

Dans tous les cas, la proportion d'acide salicylique éliminée par la

bile au cours d'un traitement salicylé énergique reste très inférieure à la dose réellement antiseptique (de 0,16 à 0,35 p. 1000 dans mes expériences).

Donc la fixation de l'acide salicylique par le tissu hépatique permet bien d'espérer de ce médicament une action spéciale sur le foie, action révélée d'ailleurs, dans d'autres expériences, par des modifications de la sécrétion biliaire ; mais la proportion éliminée par la bile est insuffisante pour qu'on puisse lui attribuer une action antiseptique directe de quelque importance.

III. — *Sur une forme spéciale de diarrhée chronique liée à la lithiase biliaire*

(*Bulletin de la Société de thérapeutique*, mars 1902)

Cette diarrhée se produit exclusivement au moment du repas, parfois du premier déjeuner, mais le plus souvent au cours du repas de midi. On ne la constate que tout à fait exceptionnellement au repas du soir.

Le sujet se met à table sans aucun malaise. Quelques instants après le début du repas, il ressent une douleur assez vive, comme une torsion à l'épigastre, ou un peu à droite dans la région de la vésicule biliaire. La douleur est parfois assez aiguë pour provoquer un sentiment de malaise général avec anxiété, sueur, état syncopal. A cette douleur succède assez rapidement un besoin impérieux d'évacuation; le sujet doit quitter la table; il rejette une selle liquide très bilieuse et se trouve remis. Il ne ressent, dans le cours de la journée, aucun autre malaise intestinal.

Cette forme de diarrhée est fréquente chez les malades atteints de lithiase biliaire manifeste ; elle permet quelquefois de dépister une lithiase latente. Il est rare, chez les sujets qui en souffrent, de ne pas sentir, sinon constamment, au moins par périodes, le foie sensible à la pression au niveau de la vésicule, de ne pas constater quelques crises douloureuses pseudo gastralgiques, quelques poussées de subictère.

On ferait fausse route en traitant cette forme de diarrhée par les procédés classiques : les médicaments absorbants, les astringents sont inefficaces. Les opiacés la calment momentanément; mais, si on en poursuit l'usage, il arrive que le sujet, habituellement bien portant sauf sa désagréable infirmité, éprouve des symptômes d'embarras gastrique. Il

semble que la diarrhée est utile et ne peut être supprimée sans inconvénient.

Ce qui réussit le mieux, c'est le traitement diététique et médicamenteux de la lithiase biliaire.

IV. — *Chirurgie biliaire*

Les indications de l'intervention chirurgicale dans la lithiase biliaire. (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux,* 2 mars 1906).

Dans la pratique des maladies du foie, il n'est pas de problème plus difficile, plus angoissant parfois, que celui de l'opportunité d'une opération chirurgicale. Ce qui en accroit encore la difficulté, c'est que la solution se modifie chaque jour, au fur et à mesure que la chirurgie améliore sa technique, et que la séméiologie hépatique perfectionne ses procédés d'exploration.

Dans le mémoire développé que j'ai consacré à cette question, j'ai essayé de préciser les données de ce problème, et en ai cherché la solution dans les conditions multiples où il peut être posé. Un tel travail est difficile à analyser. Il ne comporte pas de conclusion générale, mais une foule de conclusions partielles, dont l'énumération serait fastidieuse, et sans intérêt, si on les séparait des discussions et des observations cliniques qui les accompagnent, et les justifient.

Ces conclusions même, ainsi que je le fais observer en terminant, n'ont pas un caractère définitif : « Je ne me flatte pas qu'elles soient la vérité de demain, pas plus qu'elles ne sont la vérité d'hier. Je m'estimerai heureux si j'étais parvenu à exprimer la vérité d'aujourd'hui. »

V. — *Le régime dans les maladies du foie*

(Voir plus loin, chapitre *Alimentation et Régimes*)

VII

REIN ET URINE

I. — *Influence de l'orthostatisme sur le fonctionnement du rein*

(avec M. G.-H. Lemoine).

Influence de l'orthostatisme sur le fonctionnement du rein. *(Comptes rendus de la Société de biologie,* 4 avril et 9 mai 1903). — **Influence de l'orthostatisme sur la sécrétion urinaire au point de vue séméiologique.** *(Ibid,* 4 avril 1903). — **Influence de l'orthostatisme sur le fonctionnement du rein à la fin de la grossesse.** *(Ibid.,* 15 avril 1905).

L'existence bien établie d'une albuminurie orthostatique met hors de doute que le fonctionnement du rein n'est pas identique à lui-même dans les différentes position du corps. Il est étonnant que les auteurs qui ont cherché à interpréter le mécanisme de l'albuminurie orthostatique se soient aussi peu souciés des modifications que l'orthostatisme et le clinostatisme apportent à l'état normal dans ce fonctionnement. Il m'a semblé que cette étude présentait un certain intérêt, et je l'ai entreprise simultanément chez des sujets sains, et chez des sujets dont le rein présentait des lésions ou des troubles de fonctionnement cliniquement appréciables.

Je ne reproduirai pas ici les données numériques rapportées dans les différentes notes que j'ai publiées sur ce sujet. Elles correspondent à des conditions expérimentales que j'ai modifiées depuis. C'est ainsi que je comparais le sujet à lui-même, alternativement dans les deux positions debout et couchée maintenues chacune douze heures. Je ne fais plus durer que quatre heures chaque expérience. Je publierai prochainement

les résultats obtenus avec cette nouvelle technique. Ils confirment dans leurs grandes lignes, et précisent sur certains points les résultats de mea premières recherches que je puis résumer ainsi :

L'orthostatisme apporte au fonctionnement rénal une géne évidente.

Avec des reins tout à fait normaux, il ne traduit son action fâcheuse que par une diminution modérée de la sécrétion aqueuse.

Si les reins sont insuffisants, la diminution de la sécrétion aqueuse par la position debout est bien plus accentuée que quand les reins sont normaux, si bien qu'une exagération de l'*oligurie orthostatique* peut être considérée comme un signe d'insuffisance fonctionnelle du rein. Elle se combine le plus souvent à une diminution plus ou moins marquée de la sécrétion des éléments solides de l'urine et notamment de l'urée. Il y a donc, en même temps, *oligurie* et *hypoazoturie orthostatique*.

Si les reins sont plus insuffisants encore, l'influence fâcheuse de l'orthostatisme se traduit en outre par l'apparition de l'albumine ou l'exagération d'une albuminurie déjà existante

L'albuminurie orthostatique n'est ainsi, au moins dans le plus grand nombre des caa, que la révélation par l'orthostatisme d'un état anormal du rein, qui, plus accentué, se traduirait par une albuminurie permanente.

Si l'orthostatisme est un révélateur aouvent très délicat d'un état d'infériorité fonctionnelle légère du rein, il ne modifie en rien le fonctionnement d'un rein profondément altéré : l'oligurie orthostatique ne se manifeste plus chez un sujet atteint de néphrite interstitielle avancée

L'influence de l'orthostatisme sur l'élimination urinaire ne s'exerce pas que sur l'élimination des déchets normaux de l'organisme. J'ai pu constater par exemple que le méme sujet, après injection sous-cutanée de la méme dose d'iodure de potassium, n'élimina en restant levé que 39 °/₀ de la quantité d'iode qu'il rejeta en restant au lit. L'élimination du bleu de méthylène est de même diminuée, dans le plus grand nombre des cas, mais assez irrégulièrement. L'éliminntion du glucose après injection de phloridzine n'est pas modifiée d'une manière constante. Il semble — et c'était à prévoir — que l'orthostatisme exerce une influence plus marquée sur les phénomènes de filtration qui se pasaent au niveau du glomérule, que sur les phénomènes de sécrétion qui ont pour siège les cellules des tubes.

L'effet fâcheux de l'orthostatisme sur le rein peut s'interpréter de plusieurs manières :

On peut invoquer une modification de la pression sanguine générale :

on sait que celle-ci est plus élevée dans la station horizontale (Potain). On peut invoquer l'augmentation générale, par la station verticale, de la tension veineuse dans le domaine de la veine cave inférieure (Senator), augmentation entretenant un certain degré de stase dans tous les organes sous diaphragmatiques. J'ai supposé à mon tour qu'il se produit pendant la station debout, sous l'influence du poids du rein, une torsion légère du pédicule, ayant comme conséquence une diminution de calibre de l'artère et de la veine rénale. Or la diminution de calibre de l'un ou l'autre de ces vaisseaux a pour conséquence une diminution de la sécrétion urinaire.

J'ai pu, grâce à l'obligeance de M. le professeur Pinard, soumettre cette dernière hypothèse à une vérification assez originale :

Chez la femme enceinte, les conditions de la statique rénale sont profondément modifiées : dans la position debout, l'organe est soutenu à sa place par la masse intestinale soulevée elle-même par l'utérus gravide ; dans la postition horizontale, au contraire, l'utérus peut directement, ou par l'intermédiaire de la masse intestinale, refouler le rein et peut-être même provoquer une flexion de son pédicule en sens inverse de celle que produit l'orthostatisme chez des sujets normaux. Il est donc possible *a priori* de prévoir chez la femme enceinte l'existence d'une *oligurie clinostatique* au lieu de l'oligurie orthostatique normale.

Cette prévision s'est entièrement justifiée : chez un certain nombre de femmes arrivées à la fin de leur grossesse, la quantité d'eau, d'urée et de sels sécrétés diminua nettement par la station couchée. Cette oligurie clinostatique disparaît d'ailleurs après l'engagement de la tête fœtale, pour laisser reparaître l'oligurie orthostatique normale, ce qui confirme encore l'exactitude de mon hypothèse.

Ces expériences, entreprises en vue de rechercher des documents pour l'interprétation de l'albuminurie orthostatique, m'ont fourni un procédé intéressant d'étude des fonctions rénales, sur lequel je reviendrai prochainement ; elles suscitent l'indication thérapeutique de laisser au lit les malades soumis à un traitement diurétique.

II. — *Albuminurie d'origine alimentaire*

Utilisation des sérums précipitants pour l'étude de certaines albuminuries avec M. G.-H. Lemoine. *(Comptes rendus de la Société de Biologie,* 12 avril 1902).

Plusieurs auteurs avaient démontré avant moi que l'albumine urinaire est précipitable par le sérum d'un lapin ayant subi des injections de sérum humain, et inversement que, injectée à un lapin, elle est capable de provoquer le développement d'une précipitine active sur le sérum humain.

Quelles espérances pouvions-nous concevoir de l'introduction dans l'étude des albuminuries, du « réactif de Bordet » ? Etait-ce simplement un nouveau réactif venant doubler les réactifs déjà connus ? Devions-nous en attendre des indications nouvelles ?

Dès mes premières recherches, je constatai que *toutes* les urines riches en albumine se troublent par les précipitines, mais le précipité ne paraît pas toujours proportionnel à la dose d'albumine, et, quand celle-ci est à l'état de traces, les indications fournies par le sérum actif ne coïncident pas toujours avec celles que donnent la chaleur et l'acide azotique. Selon les cas, ceux-ci peuvent se trouver plus ou moins sensibles que celle-là.

Malheureusement une étude attentive me montra que cette absence de parallélisme ne décelait entre les diverses albuminuries que des dissemblances déjà connues et faciles à mettre en évidence par la simple analyse chimique.

J'ai dit, dans un autre chapitre, avoir constaté qu'un sérum précipitant obtenu par injection au lapin de sérum complet précipite beaucoup mieux la globuline que la sérine. Une solution de la première est encore troublée, quand sa concentration s'abaisse à 0,025 p. 1000 alors que la réaction cesse d'être appréciable dans une solution de sérine à 0,25 p. 1000, c'est-à-dire dix fois plus concentrée.

Cette différence nous donne la clef de l'inégale sensibilité des précipitines pour la recherche des albumines urinaires : dans une urine albumineuse riche en sérine, le sérum précipitant pourra ne fournir aucune réaction quand les réactifs chimiques en donneront. Ce sera le contraire si l'urine est riche en globuline.

Mais si, dans ces circonstances, les sérums précipitants ne nous fournissent aucun renseignement de plus que les réactifs chimiques, il est une recherche originale qu'ils permettent ssuls d'aborder : L'interprétation des albuminuries d'origine digestive est assez malaisée, mais l'hypothèse la plus rationnelle est que les organes digestifs insuffisants laissent pénétrer dans l'organisme des albuminea mal élaborées, inutilisables, et que ces albumines s'éliminent telles quelles par la voie rénals. Les sérums précipitants pouvant agir, dans les limites que j'ai précisées, comme des réactifs spécifiquss des albumines d'une espèce animale déterminée, il serait peut-être possible, grâce à sux, de retrouver dans l'albumine éliminée avcc l'urine, lea caractères d'espèce d'une albumine ingérée. Ce serait la vérification ds l'hypothèse ci-dessus.

Cette vérification, je l'ai obtenue pour la première fois chez un jeune homme atteint d'albuminurie orthoatatique. Mis au régime du lait cru, il le digéra fort mal, eut des troubles gastriques, st son albuminurie d'intermittente devint continue. Je constatai au moyen des précipitines que l'albumine éliminée présentait à la fois les réations de l'albumine humaine et de l'albumine bovine. Celle-ci avait donc traversé tout l'organisme sans être suffisamment assimilée.

En même temps que js faisais cette constatation, Ascoli avançait que le blanc d'œuf cru ingéré par les albuminuriques passs en nature dans leur urins ; mais il y a dans les résultats de noa expériences une dissemblance capitale. Pour Ascoli, le passage de l'ovalbumine dans l'urine, après ingestion d'œufs crus, s'observe chez tous les néphritiques ; c'est un phénomène banal dont la clinique ne peut tirer parti. Au contrairs, le passage dans l'urine, après usage du lait cru, d'une albumine précipitable par la précipitine bovine est un phénomène exceptionnel chez les albuminuriques, et peut-être considéré comme la preuve que l'albuminurie est attribuable à l'insuffisance de l'assimilation.

III. — *Sur les néphrotoxines*

Note sur l'action néphrotoxique des injections de sérums normaux. Avec M. G.-H. Lemoine. *(Comptes rendus de la Société de biologie*, 25 avril 1903).

Au cours de ces dsrnières années, un certain nombre d'expérimentateura ont préparé, par injection intra-péritonéale à un animal de la substance rénale d'un autre animal, des sérums *néphrotoxiques*, et ils

ont exclusivement attribué la néphrotoxité à des substances développées dans le sang de l'animal à la suite de ces injections.

Or, je démontre que certains sérums *normaux* ont des propriétés néphrotoxiques très actives à l'égard de certains animaux. Il en est ainsi des sérums d'homme, de cheval, de bœuf pour le lapin. Il m'a suffi parfois d'une seule injection d'un quart de centimètre cube de sérum de génisse pour provoquer chez un lapin une albuminurie persistante. Cette albuminurie s'accompagne de lésions rénales très analogues à celles que décrivent Castaigne et Rathery à la suite des injections de sérums néphrotoxiques.

Loin de moi la pensée de déduire de mes expériences que l'action néphrotoxique, que divers expérimentateurs pensent avoir développée dans le sérum d'un animal par injection intra péritonéale de substance rénale, est indépendante de cette injection et est une propriété normale du sérum. Je dis simplement que l'action nuisible pour le rein d'un sérum néphrotoxique, dans le sens donné jusqu'ici à ce mot. dépend de deux facteurs : la néphrotoxicité propre du sérum, et la néphrotoxicité artificielle développée sous l'influence des injections de substance rénale. On a semblé croire que ce second facteur entre seul en jeu : c'est une erreur qu'il importait de signaler.

La substance néphrotoxique du sérum normal est complètement détruite par le chauffage à 55° pendant une demi-heure

IV. — *Analyse de l'urine*

Les *desiderata* des cliniciens ne sont pas, au point de vue des procédés analytiques, ceux des chimistes professionnels. Ces derniers, rompus à la technique chimique. passant au laboratoire de longues heures, ignorant des interprétations que l'on pourra tirer de leurs analyses, ont le devoir de sacrifier à l'exactitude la plus stricte des résultats toutes considérations relatives à la longueur, aux difficultés des procédés de dosage.

Le clinicien, peu chimiste en général, ne possédant le plus souvent qu'une installation chimique rudimentaire, ne pouvant consacrer à une analyse qu'un temps très limité, a le droit de rechercher les procédés rapides et simples, à la seule condition de connaître exactement leur signification et leur valeur, de manière à pouvoir apprécier, dans chaque cas particulier, si les déductions qu'il tire de ses analyses sont légitimes.

C'est dans ce sentiment que je me suis préoccupé, au cours des dix années, pendant lesquelles j'ai dirigé les travaux pratiques de chimie à la Faculté de médecine de Lyon, de mettre entre les mains de mes élèves des méthodes pratiques, qu'ils pussent utiliser plus tard dans leur clientèle. Les quelques notes qui suivent, celles que je consacre à la chimie gastrique dans le chapitre réservé à l'estomac, n'ont d'autre prétention que de réaliser cette adaptation.

Le pronostic chimique de l'albuminurie. (*Comptes rendus du troisième congrès français de médecine*, Nancy 1896.)

Je signale dans cette note le très grand parti que peut tirer le clinicien de la « physionomie » de l'albumine précipitée de l'urine par l'acide azotique selon le procédé classique de Heller, pour le pronostic d'une albuminurie. Trois traits principaux de cette physionomie doivent être particulièrement notés.

1° *Vitesse d'apparition de l'anneau.* — Moindre est la quantité d'albumine, plus l'anneau se forme lentement ; mais, dans certains cas, le retard dans la production de l'anneau est plus accentué que ne le comporte la proportion de l'albumine. Il est arrivé à tous les médecins de conclure, après essai, à l'absence d'albumine dans une urine, et, un instant après, en jetant un coup d'œil sur le verre à expérience abandonné à lui-même, d'y constater la présence d'un anneau très net.

2° *Aspect de l'anneau.* — L'anneau qui se forme dans une urine de brightique est opaque, dense, très nettement limité sur ses deux faces. Dans d'autres cas, il est plus diffus, plus étalé, à bords plus flous.

3° *Situation de l'anneau.* — Dans une urine de brightique, l'anneau se produit presque au point de contact de l'acide azotique et de l'urine. Dans d'autres urines, il se forme plus haut, et, à ce propos, je dois signaler que j'ai vu *très souvent* considérer comme anneaux d'acide urique, à cause de leur position dans le verre à expérience, des anneaux constitués en réalité par de l'albumine.

Le retard dans la formation de l'anneau, sa diffusion plus grande, son opacité moindre, sa formation dans la partie élevée du verre à expériences sont des signes de pronostic favorable.

Tous ces caractères sont beaucoup plus cliniques que chimiques. Ils ne permettent pas le moins du monde de conclure à une différence dans la constitution des albumines précipitées ; ils peuvent n'être que la

conséquence de différences dans la constitution du liquide au sein duquel se fait la précipitation : peu importe s'ils autorisent des conclusions cliniques de quelque valeur.

Cette valeur est incontestable : dans lss maladies de la nutrition, dyspepsies, affections hépatiques, goutte, diabète, etc., on sait qu'il est deux sortes d'albuminurie de pronostic très différent. L'uns liés à une néphrite cst irréductible et grave. L'autre, dont la pathogénie est mal définie, celle que l'on a appelée « dyscrasique », par opposition à la première, peut rétrocéder et disparaître. Avec un peu d'habitude, on peut très bien, par la physionomie de l'anneau, discerner dans un grand nombre de cas l'une de l'autre.

Appareil pour le dosage de l'urée. (*Lyon médical*, 1896).

Cet appareil a l'avantage d'être d'une construction facile, économique, et de fournir, avec le maximum de simplicité dans le fonctionnement, des résultats très suffisants pour les recherches cliniques.

C'est un flacon de 150^{cc}, fermé par un bouchon de caoutchouc traversé par un tube à robinet.

On y introduit environ 35^{cc} d'une solution diluée d'hypobromite de sodium, puis 2^{cc},5 d'urine, contenus dans un tube bouché à un bout, de manière qu'il ne puisse y avoir mélange des deux liquides. On bouche; on ferme le robinet; on renverse l'appareil, ce qui provoque le mélange de l'urine et de l'hypobromite, et on agite. Dès que le dégagement gazeux est achevé, cs qui demande moins d'une minute, on ouvre le robinet audessus d'une éprouvstte graduée. La pression de l'azote dégagé fait jaillir une certaine quantité de liquide. Le nombrs de centimètrss cubes ds ce liquide recueillis dans l'éprouvette exprime en grammes par litre la teneur de l'urine en urée.

Telle est l'opération dans sa plus grande simplicité, telle qu'on peut l'effectuer dans les recherches courantes de clinique. Le calcul des résultats est fondé sur les données fournies par M. Yvon : compte étant tenu de l'incomplète décomposition de l'urés par l'hypobromite, de la décomposition partielle des corps azotés autres qus l'urés, des corrections moyennes de température et ds pression, on admet qu'un centigramme d'urée, dans l'urine, dégags sensiblement 4^{cc} d'azote.

Moyennant quelques précautions, et à la condition d'effectuer un dosage comparatif sur une solution titrée d'urée, on peut rendre le pro-

cédé aussi exact que les autres procédés fondés sur l'emploi de l'hypobromité de sodium ; mais il faut se rappeler que ce réactif ne permet en aucun cas, quand on le fait agir directement sur l'urine, d'obtenir une précision suffisante pour des recherches un peu délicates,

Procédé simple de dosage du sucre et des substances réductrices dans l'urine. *(Comptes rendus du 4e Congrès français de Médecine*, Montpellier. 1899, et *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 11 février 1905).

En conseillant d'ajouter à la liqueur de Fehling du ferrocyanure de potassium, Causse a rendu plus facile et plus rapide le dosage du sucre dans l'urine. Malheureusement, le ferrocyanure de potassium réduit lui-même la liqueur cupro-potassique, et le dosage perd de son exactitude. Je me suis préoccupé, par des modifications de technique, d'atténuer les causes d'erreur du dosage du sucre en présence du ferrocyanure, de manière à réaliser un procédé à la fois rapide, facile et exact.

On introduit dans un petit ballon 20 centimètres cubes de liqueur de Fehling, 20 centimètres cubes d'une solution de ferrocyanure de potassium à 1,1 pour 100 (quantité minimum pour maintenir en dissolution tout l'oxyde cuivreux), et 40 centimètres cubes d'eau. On porte le mélange à l'ébullition et, sans interrompre celle-ci, on y laisse couler peu à peu, au moyen d'une burette graduée, une solution de glucose renfermant par litre 5 grammes de glucose pur, et 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique fumant. Le liquide bleu se décolore peu à peu sans se troubler. Quand la décoloration paraît complète, l'addition d'un léger excès de la solution sucrée provoque le développement d'une coloration vert foncé dont l'apparition très nette, même à la lumière artificielle, marque la fin de la réaction.

Cette première opération sert à fixer la quantité de solution titrée nécessaire pour réduire les 20 centimètres cubes de liqueur de Fehling. Elle est faite une fois pour toutes.

Pour doser le sucre dans une urine sucrée, on ajoute, au mélange de liqueur de Fehling, de ferrocyanure de potassium et d'eau préparé et porté à l'ébullition comme ci-dessus, un volume d'urine insuffisant pour le décolorer complètement (de 1 à 5 centimètres cubes selon la richesse présumée en sucre) et on termine immédiatement la réduction avec la solution titrée de glucose versée au moyen de la burette graduée jusqu'à apparition de la coloration verte.

La formule suivante résume les calculs à effectuer :

$$Q = \frac{5\,(N - N')}{n}$$

N étant le nombre de centimètres cubes de liqueur titrée nécessaires pour réduire les 20 centimètres cubes de liqueur de Fehling et N' le nom-

bre nécessaire pour opérer la même réduction après addition de n centimètres cubes d'urine.

Un avantage de ce procédé, c'est que la présence de l'albumine n'est pas un obstacle : elle masque les progrès de la décoloration, mais l'apparition de la teinte finale vert foncé reste très nettement perceptible.

Pour le dosage de très petites quantités de sucre on peut introduire dans le procédé la modification suivante destinée à éliminer l'influence des substances réductrices de l'urine autres que le sucre :

Faire un premier dosage comme il vient d'être dit, ajouter à une autre portion de l'urine de la levure de bière et laisser en contact pendant vingt-quatre heures. Un second dosage effectué avec cette urine privée de sucre permettra de connaître la réduction due aux substances autres que le sucre et de corriger les chiffres fournis par le premier dosage. Cette correction, inutile si l'urine est fortement sucrée, est indispensable si la dose de sucre est minime.

Enfin le procédé se prête fort bien au dosage rapide des matières réductrices de l'urine évaluées en glucose. La technique est alors la suivante :

A 20 centimètres cubes de liqueur de Fehling on ajoute 40 centimètres cubes d'eau et 10 centimètres cubes d'urine. On fait bouillir deux minutes (temps nécessaire et suffisant pour que les diverses matières réductrices de l'urine épuisent leur action sur la liqueur de Fehling); on ajoute 20 centimètres cubes de la solution de ferrocyanure de potassium à 1,1 p. 100 et on achève la réduction avec la solution titrée de glucose. Le calcul des résultats se fait comme ci-dessus.

Remarques sur la mesure de l'acidité urinaire. (*Bulletin de la Société de thérapeutique*, décembre 1900).

M. Joulie venait de publier sous le nom d'*Urologie pratique et thérapeutique nouvelle*, un ouvrage qui avait eu un certain retentissement. Il résultait des recherches de ce chimiste que la plupart des malades considérés habituellement comme des hyperacides sont en réalité des hypo acides justiciables d'un traitement par l'acide phosphorique. M. Joulie arrivait à ce résultat en substituant à l'analyse usuelle des urines de vingt-quatre heures l'analyse de la première excrétion urinaire du réveil, et il justifiait cette substitution par le désir d'examiner l'urine en dehors de toute influence digestive.

Je fais remarquer que, en recueillant pour l'analyse l'urine de vingt-quatre heures, on découpe, pour ainsi dire, une tranche de vie aussi semblable que possible à celles qui l'ont précédée et à celles qui la suivront. Toute urine prélevée à un moment déterminé de la journée est modifiée par des influences spéciales qui n'existent pas aux autres heures du jour.

Il est illogique de vouloir analyser l'urine soustraite à l'influence de la digestion : cette influence jouant dans la vie réelle un rôle important, chercher à n'en pas tenir compte est se placer volontairement dans des conditions artificielles. D'ailleurs il est faux que l'urine du réveil échappe à l'influence de la digestion. Au moment où le sujet se met au lit, il y a encore des aliments dans l'estomac, la digestion intestinale est au summum de son activité, et les sécrétions alcalines, bile, suc pancréatique, suc intestinal, s'écoulent à flots dans l'intestin. La résorption des aliments digérés se poursuit en même temps. La base sur laquelle repose la méthode de traitement de M. Joulie est donc inexacte, et les bons résultats, qui ont été observés de l'usage de l'acide phosphorique, sont dus à la médication *phosphorique* et non à la médication *acide*.

Influence de la réaction de l'urine sur l'élimination du bleu de méthylène, avec M. Barjon. (*Comptes rendus de la Société de biologie*, mars 1898).

Quand on cherche à se rendre compte par l'élégant procédé de MM. Achard et Castaigne du degré de perméabilité du rein, on sait, d'après les recherches de ces auteurs, que l'élimination du bleu de méthylène peut avoir lieu à deux états, celui de bleu et celui d'un chromogène incolore. Au moment où je publiai cette note, M. Achard considérait un retard dans l'élimination du bleu, avec persistance de l'élimination normale du chromogène, comme l'indice d'un premier degré d'imperméabilité rénale

Je montre que la transformation du bleu en chromogène peut être tout à fait indépendante de l'état du rein, et qu'elle se produit notamment toutes les fois que l'urine est alcaline, quelle que soit d'ailleurs la cause de l'alcalinité. Je l'ai constatée après l'usage de bicarbonate de soude, chez un malade soumis à des lavages quotidiens de l'estomac, chez un dyspeptique dont l'urine s'alcalinisait quelques heures après le repas. Il en est de même chez les herbivores à urine alcaline, et on explique ainsi l'observation de M. Bard que, dans les urines purulentes, il ne passe pas trace de bleu.

VIII

THÉRAPEUTIQUE

I. — *Sur les applications locales de salicylate de méthyle*

(Avec M. Lannois).

Traitement du rhumatisme par les applications locales de salicylate de méthyle. *(Comptes rendus du 3e Congrès français de médecine*, et *Lyon médical*, 1896). Voir la suite de la bibliographie au chapitre absorption cutanée.

Parmi les substances qui sont absorbées facilement par la peau saine, j'ai eu la bonne fortune d'en trouver une qui a rendu en thérapeutique de réels services. C'est le salicylate de méthyle.

Le salicylate de méthyle en applications épidermiques peut être substitué dans tous les cas au salicylate de soude, puisque c'est sous forme de salicylate de soude qu'il circule dans le sang. De fait, il peut être employé systématiquement dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, et doit être alors appliqué à haute dose, 12 gr. par jour au minimum. Il n'a d'autre avantage, en pareil cas, que d'épargner à l'estomac l'action nuisible du salicylate de soude.

Dans le rhumatisme subaigu, dans les poussées aiguës du rhumatisme chronique, il a sur le salicylate de soude une grande supériorité, due à son action analgésique locale. La dose de 4 grammes est dans ce cas la dose la plus recommandable. La douleur se calme de deux à huit heures après l'application, et la sédation persiste douze heures en moyenne.

L'action est favorable dans la goutte, irrégulière dans les rhumatismes infectieux (blennorragie, scarlatine), dans les névrites et névral-

gies diverses. Dans la colique hépatique l'action analgésique du salicylate de méthyle est inconstante, mais il a le précieux avantage de permettre de réaliser l'antisepsie des voies biliaires en ménageant l'estomac souvent intolérant.

Une grande supériorité des applications de salicylate de méthyle sur l'ingestion du salicylate de soude est qu'on n'observe que très exceptionnellement les symptômes d'intoxication (vertiges, bourdonnement d'oreilles) fréquents avec ce dernier médicament, sans doute parce que l'absorption est moins brusque.

J'ai indiqué que les applications doivent être hermétiquement enveloppées. C'est une condition indispensable du succès, et bien des échecs viennent de ce qu'on ne s'y est pas assez strictement conformé. J'ai montré aussi que le salicylate de méthyle doit toujours être employé pur, et non incorporé à des pommades comme on le fait trop souvent : avec la même dose de salicylate de méthyle appliquée sur la peau j'ai retrouvé en effet dans l'urine, sans excipient 0 gr. 30, avec de l'axonge 0 gr. 19, avec de la lanoline 0 gr. 16, avec de la vaseline 0 gr. 15, et enfin avec de la vaseline sans enveloppement hermétique 0 gr. 01 d'acide salicylique.

Le salicylate de méthyle a aujourd'hui plusieurs succédanés, ulmarène, mésotane etc.. qui n'ont d'autre supériorité qu'une odeur un peu différente.

II. — *Bicarbonate de soude*

Contribution à l'étude de l'action des alcalins sur la digestion gastrique chez l'homme. Avec M. G.-H. Lemoine. *(Archives générales de médecine,* 1893). — **Action du bicarbonate de soude sur la sécrétion gastrique.** Avec M. G.-H. Lemoine. *(Comptes rendus du 1er Congrès français de médecine,* Lyon, 1894, et *Bulletin de thérapeutique,* 1894). — **Sur l'action analgésique du bicarbonate de soude dans les affections digestives** *(Bulletin médical,* 1895). — **Action du bicarbonate de soude sur la sécrétion gastrique. A propos du mémoire de Reichmann.** *(Bulletin général de thérapeutique,* 1896). — **Comment doit-on prescrire le bicarbonate de soude dans les dyspepsies ?** *(Journal des praticiens,* 1896). — **Action du bicarbonate de soude sur la sécrétion gastrique.** avec M. G.-H. Lemoine. *(Comptes rendus de la Société de biologie,* 7 avril 1906).

Le point de départ de mes recherches relatives à l'action du bicarbonate de soude sur la sécrétion gastrique a été une série d'expériences

faite en 1893 sur un sujet atteint de merycisme. Grâce à cette circonstance je pouvais, sans tubage, prélever aussi souvent qu'il était nécessaire des prises de chyme gastrique, et suivre ainsi l'évolution complète de la digestion sous l'influence de doses variables du médicament étudié. Je montrerai tout à l'heure que la multiplicité des analyses au cours d'une même digestion permet seule une étude précise de l'action médicamenteuse.

On a fait (Reichmann) à ce premier travail l'objection, assez juste en apparence, que mes expériences avaient été poursuivies sur un sujet unique. Aujourd'hui ce reproche n'est plus valable. J'ai soumis mes conclusions depuis quatorze ans à un très grand nombre de vérifications partielles, et j'ai pu me convaincre de leur exactitude. J'ai eu même la satisfaction de les confirmer par l'analyse minutieuse des expériences de mes contradicteurs. (Voir ma réponse à M. Reichmann).

Il n'est pas d'opinion qui n'ait été émise relativement à l'action du bicarbonate de soude sur la sécrétion gastrique, et ce n'est pas une médiocre preuve de l'incertitude de nos connaissances en pharmacodynamie que l'impossibilité d'établir un accord sur une question aussi banale et aussi simple en apparence.

Pour les uns c'est un excitant (Claude Bernard, Robin, Mathieu); pour d'autres c'est un dépresseur (Pawlow, Bickel). L'opinion la plus courante le considère avec Trousseau comme excitant à faible dose et dépresseur à doses élevées. Pour d'autres son action est variable selon l'état sécrétoire de l'estomac dans lequel on l'introduit, et il est excitant pour les hypochlorhydriques, dépresseur pour les hyperchlorhydriques (Gilbert). Pour beaucoup son action varie suivant l'heure de l'administration : il est excitant avant le repas, dépresseur après. M. Hayem tend à le considérer comme agissant beaucoup plus sur l'évolution de la sécrétion que sur la qualité ou la quantité du suc sécrété. M. Reichmann ne lui reconnaît pas d'autre action que celle de l'eau dans laquelle il est dissous.

Au milieu du chaos de ces opinions contradictoires (et je ne les cite pas toutes), il me paraît cependant possible de se faire une idée claire.

Pour moi *le bicarbonate de soude est à toutes doses, et quel que soit le moment de son administration, un excitant de la sécrétion gastrique*, et cette action excitante ressort de la manière la plus incontestable des expériences dans lesquelles j'ai suivi toute l'évolution de la digestion.

Pourquoi les divers auteurs, qui se sont contentés d'une seule analyse du contenu gastrique après chaque administration de bicarbonate de soude, sont-ils arrivés à des résultats différents ?

Je demande la permission de répondre à cette question, qui, non résolue, laisserait planer un doute sur la valeur de mes propres expériences.

Quand on introduit du bicarbonate de soude dans un estomac, il se produit deux choses : 1° une alcalinisation totale ou partielle du contenu gastrique ; c'est l'*action chimique* au sujet de laquelle il ne saurait y avoir aucune contestation. 2° une excitation des cellules glandulaires aboutissant à une sécrétion exagérée d'acide chlorhydrique, c'est l'*action physiologique*.

Cette sécrétion se traduit, si la dose de bicarbonate de soude est convenable, d'abord par la saturation de l'alcalinité, puis par une élévation progressive de l'acidité, qui arrive à dépasser l'acidité habituelle chez le sujet en expérience.

Supposons qu'au lieu de suivre, comme je l'ai fait, par des analyses pratiquées heure par heure, ou demi-heure par demi-heure, toute cette évolution, on se contente de pratiquer une seule exploration, on pourra, *de la même expérience*, tirer suivant les cas trois conclusions très différentes :

a) L'exploration est faite prématurément avant que le suc gastrique alcalinisé ait reconquis son acidité normale. *On concluera à une action dépressive.*

b) L'exploration surprend l'estomac au moment où cette acidité normale vient d'être reconquise. *On concluera à une action nulle.*

c) L'exploration est faite tardivement. Dans ce cas seulement *on pourra constater l'action excitante,* mais encore faut-il que la dose de bicarbonate de soude soit convenablement choisie.

En effet, si la dose est trop faible, l'excitation peut être inappréciable ; si elle est trop forte, l'effort sécrétoire imposé à la muqueuse par la saturation d'une alcalinité exagérée l'épuise, et le contenu de l'estomac peut être à peine acide, ou même encore alcalin quand il franchit le pylore. Mais, même dans ce cas, l'excitation pour n'être pas apparente n'en est pas moins réelle : dans une de mes expériences, dix grammes de bicarbonate de soude furent saturés en moins d'une heure dans l'estomac ; or, cette saturation seule avait exigé la sécrétion de 4 gr. 30 d'acide chlorhydrique, c'est-à-dire de la quantité contenue habituellement dans plus de deux litres du contenu gastrique du sujet !

Ne peut-on du moins, si on se contente d'une seule exploration, choisir le moment opportun pour l'extraction du contenu gastrique, et la

dose de bicarbonate de soude la plus favorable à la démonstration de son action excitante?

Non! il n'y a pas de doses de bicarbonate de soude faibles, moyennes ou fortes d'une manière absolue. Elles ne le sont que relativement à un état gastrique déterminé : j'ai exprimé, sous forme de théorème, la relation qui permet de prévoir, d'après l'acidité gastrique, l'action d'une dose déterminée de bicarbonate de soude en disant :

La sensibilité d'un estomac à l'action du bicarbonate de soude est en raison inverse de la richesse de la sécrétion gastrique en acide chlorhydrique

En d'autres termes, les hypochlorhydriques sont sensibles à des doses d'autant plus faibles que leur hypochlorbydrie est plus accentuée; chez les grands hyperchlorhydriques, les doses les plus élevées ne produisent aucune excitation apparente. Quant à l'heure favorable à l'extraction, elle varie selon les estomacs et selon la dose du médicament. Chez notre sujet, les proportions maximum d'acide chlorhydrique dans le chyme étaient atteintes après deux heures pour une dose de 0 gr. 50, après 3 heures pour une dose de 1 gramme, après quatre heures pour une dose de 5 grammes.

L'étude de l'évolution complète de la digestion est donc indispensable dans de telles recherches, et je pourrais ajouter encore cet argument que, avec une exploration unique, on est exposé à prendre pour une modification de la sécrétion une simple modification évolutive (Hayem).

Donc l'action immédiate du bicarbonate de soude est une action excitante, et cette action, quand ce médicament a été employé quelques temps, peut se prolonger au-delà du jour où a été administrée la dernière dose.

Il en résulte que le bicarbonate de soude est essentiellement le médicament de l'hypochlorhydrie. Il ressort de mes recherches que son action excitante se manifeste pour le mieux, quand il est administré quelque temps avant le repas, et que la dose doit être d'autant plus réduite que l'hypochlorhydrie est plus accentuée.

Par contre, si le bicarbonate de soude est à toutes doses, comme je l'ai je crois nettement démontré, un excitant de la sécrétion gastrique, il semble par cela même devoir être contreindiqué dans l'hyperchlorhydrie. Mais, en y regardant de près, la contre indication est bien moins nette qu'il ne paraît au premier abord, puisque, en vertu de la loi que j'ai posée plus haut, les hyperchlorhydriques sont d'autant plus réfractaires à l'action excitante que leur trouble sécrétoire est plus accentué. De fait,

cette action est à peu près impossible à mettre en évidence sxpérimentalement chez de tsls malades, et mêms, comme je le dirai plus loin, sur un animal rsndu artificiellement hyperchlorhydrique.

Certains ont attribué à l'usage prolongé du bicarbonate de soude ehsz lss hyperchlorhydriques une action curative de l'hyperchlorhydrie.

En effet, on observe fréquemment, à la suite d'un traitement de quelques semaines par le bicarbonate de soude à haute dose, la disparition persistante ds tous malaises st douleurs, et, dans quelques cas, la sécrétion gastriqus est réellement devenue plus normale. Dans mon second mémoire, j'ai admis cette diminution de l'acidité chlorhydrique du suc gastrique, et l'ai attribués à l'alcalinisation générale de l'organisme, tandis que l'excitation me paraissait dépsndre de l'action locale du médicament sur la muqueuse.

Dspuis je me suis convaincu avec bien d'autres qus, chez la plupart des hyperchlorhydriques cliniquement améliorés, la composition du chyme gastrique ss montro la même, après amélioration par le bicarbonate de soude, qu'au moment des malaises les plus violents, et je me suis mis à douter de la prétendue action frénatrice sur la sécrétion de ce médicament. Il se peut que, dans les cas où l'hyperchlorhydrie a résllsment diminué, il se soit agi d'hyperchlorhydrie paroxystique, et que le bicarbonate de soude n'ait su d'autre effet que de calmer les douleurs jusqu'à l'atténuation spontanée du paroxysme.

L'action analgésique, telle est en effet la propriété peut-être la plus précieuse de ce précieux médicament. Il fut un temps où on lui attribuait une action en quelqne sorte spécifique sur les douleurs de l'hyperchlorhydrie. On émettait courammsnt la prétsntion de faire le diagnostic du typs chimique d'une dyspepsie, en prsscrivant au malade du bicarbonate de soude à haute dose au moment dss malaises : si ceux-ci étaisnt calmés, on concluait à l'hyperchlorhydrie. C'est pour faire justice de cette erreur qus j'ai publié en 1893 mon mémoire sur *l'action analgésique du bicarbonate de soude*. J'y groupe des observations d'un certain nombre de malades atteints de troubles digestifs d'ordre mécanique, de lithiase biliaire, de cancer de l'estomac, dont les douleurs furent msrveilleusement calmées par le bicarbonate de souds à haute dose, bisn qu'ils fussent tous presque anachlorhydriques, st je conclus qus le bicarbonate de soude est le remède banal des douleurs tardives ds l'estomac quelle qu'en soit la cause, qu'il est d'autant plus actif que la douleur est plus tardive, et qu'il agit pour le mieux quand il est employé un moment avant l'beure habituelle de la crise.

Expérisnces sur le chien. — A la suite de la publication des expériencss de Pawlow, confirmées par cellss de Bickel, je dus entreprendrs de nouvelles recherches. Le physiologiste russe avait étudié l'action du bicarbonate de soude sur un chien à petit estomac isolé. Il introduisait dans le grand estomac de l'animal successivement de l'eau distillée et du bicarbonate de soude : dans le premier cas, il s'écoule du petit estomac un peu ds suc gastrique actif; dans le second, il ne s'écoule que du mucus. Et Pawlow en conclue que le bicarbonate de soude est un dépresseur de la sécrétion chlorhydrique.

J'ai dû à l'obligeance de M. Delezsnne de pouvoir poursuivre dans son laboratoire de l'Institut Pastsur quelques sxpériences sur un chien à petit estomac. Elles ont confirmé absolument mes premières recherches avec quelques particularités qu'il me paraît intéressant de signaler, car elles mettent en évidence la difficulté de ces études.

Mes expériences consistèrent à introduire dans le grand estomac du chien, avec son repas du matin, alternativement de l'eau et une solution de bicarbonate de soude. Toutes les deux heures, à partir du début du repas, je vidais le petit estomac et je prélevais une parcelle du contenu du grand pour l'analyse.

Mes premiers essais ne me donnèrent aucun résultat : il semblait que le chien était réfractaire à l'action du bicarbonate de soude ; mais je fis la remarque qus l'animal avec un régime très salé était hyperchlorhydrique, et j'avais montré moi-méme que les hyperchlorhydriques sont des réactifs très peu ssnsibles à l'action du bicarbonate de soude. En supprimant le sel de l'alimentation je rendis l'animal hypochlorhydrique, et l'action excitante commença à se manifester ; mais elle fut surtout nette quand je songeai à supprimer la sécrétion psychique, en introduisant directement le repas dans l'estomac à l'insu de l'animal. Il était en effet évident a *priori* que la sécrétion psychique ne doit pas être influencée par le bicarbonate de souds, et que les variations de cette dernièrs peuvent masquer les modifications provoquées par le sel alcalin dans la sécrétion chimique.

Voici les résultats de la dernière expérience effectuée :

	Suc sécrété par le petit estomac	HCl sécrété par le petit estomac	HCl p. 1000.	Pepsine (1)
Sans CO^3NaH . .	23cc4	0g1095	4,68	4mm
2 gr. 50 CO^3NaH .	59cc6	0g2878	4,83	2mm3
Sans CO^3NaH . .	25cc2	0g0972	4,13	5mm2

(1) Exprimée en longueurs d'albumine dissoute.

Donc le bicarbonate de soude a provoqué une augmentation de volume de la sécrétion du petit estomac évaluable à 145 p. 100. Cette sécrétion fut plus acide que normalement, puisque l'augmentation de la quantité d'acide chlorhydrique sécrété atteignit 178 p. 100. L'excitation se prolongea après l'expérience : le lendemain matin du jour où le bicarbonate de soude fut administré, au lieu de retrouver le petit estomac vide, on en retira 18 centimètres cubes de liquide renfermant 3,17 p. 1000 d'acide chlorhydrique.

La même expérience avait été réalisée quelques jours auparavant dans les mêmes conditions, sauf que le chien recevait avec sa nourriture 4 grammes de sel. Sa sécrétiou quotidienne était donc plus abondante, et, en vertu de la loi que nous avons posée plus haut, l'action du bicarbonate de soude se manifesta moins nettement. D'ailleurs, voici les chiffres :

	Suc sécrété par le petit estomac	HCl sécrété par le petit estomac	HCl p. 1000.	Pepsine
Sans Co^3NaH. . .	39cc7	0gr1816	4,57	4mm5
2 gr. 50 CO^3NaH .	47cc5	0gr2061	4,34	4mm

La quantité du suc sécrété n'a augmenté que de 20 p. 100 sous l'influence du bicarbonate de soude, et l'acide chlorhydrique de 13 p. 100. Il n'y eut aucune persistance de l'excitation.

Si on examine ce qui se passe dans le grand estomac, on y constate exactement l'équivalent de ce que j'avais noté chez l'homme dans mes expériences antérieures. Quand du bicarbonate de soude est ajouté aux aliments, après une première période d'alcalinisation, la quantité d'acide chlorhydrique libre tend à devenir vers la fin de la digestion plus forte qu'elle n'était en l'absence du bicarbonate. C'est seulement quand la dose est massive (5 grammes par exemple pour un chien à régime déchloruré), que l'acidité normale peut ne pas être reconquise au moment où les aliments quittent l'estomac.

Contrairement à la sécrétion aqueuse et à la sécrétion chlorhydrique, la sécrétion de la pepsine semble diminuée par l'usage du bicarbonate de soude. J'avais noté le même fait dans mes expériences sur l'homme.

Donc l'expérimentation physiologique chez l'animal et chez l'homme, et l'observation clinique concordent pour corroborer les conclusions de mes premières expériences.

Si Pawlow a obtenu des résultats opposés aux miens, c'est évidem-

ment parce qu'il s'était placé dans des conditions trop peu comparables à celles de l'emploi thérapeutique du bicarbonate de soude.

III. — *Acide chlorhydrique et pepsine.*

A propos de la médication chlorhydro-pepsique. *(Bulletin de la Société de Thérapeutique*, décembre 1899). — **Action de l'acide chlorhydrique médicamenteux sur la sécrétion chlorhydrique de l'estomac.** *(Ibid.*, janvier 1905).

I. Je fais ressortir dans ce travail combien est illusoire l'aide que l'on croit apporter à la digestion par l'ingestion d'acide chlorhydrique et de pepsine.

J'évalue la quantité d'acide chlorhydrique sécrétée quotidiennement par un estomac normal à 40 grammes au moins d'acide chlorhydrique officinal. Si la sécrétion en fléchit de moitié, c'est un déficit de 20 grammes. Que prescrit-on pour le combler ? 50 centigrammes d'acide médicamenteux, et à l'état de solution renfermant *au maximum* 4 p. 1000 d'acide officinal, soit 1.3 p. 1000 d'acide réel ! La solution destinée à renforcer l'acidité du suc gastrique est elle-même d'une acidité inférieure à celle du suc gastrique normal.

Au point de vue de la pepsine, j'ai conclu de mes expériences que la quantité sécrétée quotidiennement par un estomac normal correspond à plus de 300 grammes de pepsine du codex. Que signifient les 50 centigrammes que l'on prescrit pour suppléer à une insuffisance ?

Nous ne connaissons donc pas plus la médication chlorhydropepsique que nos pères ne connaissaient la médication iodurée pour avoir prescrit quelques centigrammes d'éponge calcinée.

Il n'est pas impossible d'employer des solutions d'acide chlorhydrique plus concentrées que les solutions usuelles, renfermant par exemple jusqu'à 15 p. 1000 d'acide officinal, à condition d'y ajouter du blanc d'œuf qui en masque la saveur désagréable et en diminue la causticité. Quant à la pepsine, le mieux pour en faire absorber de grandes quantités sans dépense excessive est de recourir aux macérations de muqueuse.

M. Gilbert a depuis conseillé la poudre de muqueuse dont l'emploi est encore plus facile.

Je ne prétends pas que la médication chlorhydropepsique ainsi employée sera héroïque ; mais, au moins, l'expérience en sera faite, ce qui n'est pas actuellement.

II. Dès mon premier mémoire sur le bicarbonate de soude, j'avais signalé que l'acide chlorhydrique médicamenteux agit comme un modérateur de la sécrétion gastrique. Si en effet on en mélange une certaine quantité aux aliments, la teneur en acide du contenu gastrique reste la même dans le cours de la digestion. Il semble donc que la sécrétion en ait été diminuée de la quantité même artificiellement introduite.

On peut expliquer ainsi les bons effets de l'acide chlorhydrique dans certaines hyperchlorhydries légères. A l'époque où on croyait à tort que les chlorotiques étaient des hypochlorhydriques, on leur prescrivait presque systématiquement de l'acide chlorhydrique, et on obtenait de cette pratique des résultats favorables auxquels la connaissance de l'action modératrice de la sécrétion exercée par cet acide enlève leur caractère paradoxal.

IV. — *Lavage de l'estomac*

Le lavage de l'estomac, indications et contre indications. *(Archives générales de médecine,* 1902). — **Le lavage de l'estomac dans les gastrorragies.** *(Bulletin de l'Académie de médecine,* 5 mars 1900).

I. Je me contente de résumer les conclusions du premier mémoire, dans lequel je cherche à établir, d'après mon expérience personnelle, la valeur exacte d'un procédé thérapeutique qui paie aujourd'hui d'un discrédit injuste l'enthousiasme excessif qu'il provoqua.

C'est une médication un peu compliquée sans doute, mais, maniée par une main experte, elle est à peu près inoffensive, beaucoup plus inoffensive à coup sûr que les médicaments chimiques introduits avec trop d'insouciance dans les estomacs malades On a pu décrire des gastrites médicamenteuses, et je ne sache pas que jamais on ait décrit une gastrite due au lavage. Les accidents graves qu'on lui a reprochés, collapsus, tétanie sont exceptionnels, et peuvent être presque à coup sûr évités, si l'on s'abstient de vider complètement dès le premier lavage les estomacs très distendus ; l'hémorragie est beaucoup moins à redouter qu'il ne semble *a priori.*

C'est, dans certains cas de stase, un procédé que rien ne peut remplacer ; il réalise l'antisepsie gastrique plus simplement et plus sûrement que tous les antiseptiques chimiques ; c'est un bon excitant de la musculature gastrique, et même de la musculature intestinale ; il doit à sa complication même d'être un merveilleux agent de thérapeutique psychique, et, en gastropathologie, nous n'avons pas le droit de mépriser la thérapeutique psychique. Enfin nous devons lui être

reconnaissants des progrès qu'il a apportés dans l'étude des affections de l'estomac, en nous permettant de suivre phase par phase le travail mécanique et chimique de cet organe.

Reconnaissons qu'on en a abusé, mais que cela ne nous empêche pas d'en user. Défions-nous de tous les excès, et soyons un peu moins sévère pour le lavage de l'estomac, au moment où nous abusons si étrangement du lavage de l'intestin.

II. Je rapporte dans un autre travail l'observation de deux malades atteintes de cancer gastrique, dont je ne pus arrêter les hématémèses qu'au moyen de lavages de l'estomac pratiqués sous la menace d'une issue fatale immédiate, et qui durent à ces lavages une prolongation de leur existence.

A cette occasion, je discute l'opinion des auteurs qui condamnent sans appel le lavage au cours des gastrorragies dans la crainte de troubler le « repos » de l'estomac.

Je montre que dans certains cas le repos est irréalisable. L'estomac plein de sang et d'aliments est, en réalité, en état d'activité constante :

« Si nous cherchons à nous figurer les conditions dans lesquelles s'effectue à ce moment l'hémorragie, nous voyons un vaisseau béant dans une paroi distendue (la distension contribuant à entretenir la béance), secouée incessamment par des contractions péristaltiques, par des efforts de vomissements, balayée par une masse alimentaire et une sécrétion peptique en perpétuel mouvement, qui tend sans cesse à déplacer le caillot mécaniquement et à le dissoudre chimiquement. Dans une de mes observations, cette masse était constituée par plus de quatre litres d'une bouillie infecte en pleine putréfaction, étrange pansement à laisser sur une plaie vive !

Après un lavage bien fait, toute autre est la situation : l'estomac vidé se rétracte sur lui-même ; il entre véritablement dans une phase de repos physiologique, c'est-à-dire que la sécrétion se suspend, la muqueuse se décongestionne, les contractions péristaltiques s'arrêtent. Objectivement, ce repos de l'organe se traduit par la cessation des vomissements, des nausées, des douleurs, le calme du malade, qui, tout à l'heure angoissé, peut maintenant s'endormir d'un sommeil paisible.

Si le suintement sanguin existe encore, n'y a-t-il pas plus de chance pour que, sur la plaie bien nettoyée et qu'aucun mouvement ou contact malpropre ne vient irriter, se forme un caillot solide ?

Le danger de l'introduction d'une sonde molle dans l'estomac est d'ailleurs bien moindre qu'on ne le croit généralement. Lucas Championnière, Bourget, Ewald, y ont recouru avec succès dans certains cas d'hématémèse.

Je ne vais pas jusqu'à considérer le lavage de l'estomac comme le procédé de choix dans le traitement de l'hémorragie gastrique, mais je soutiens que celle-ci n'est pas une contre indication à son emploi, quand il se trouve indiqué d'ailleurs par l'obstruction pylorique, la surcharge et la distension de l'estomac, les vomissements, les douleurs, l'impossibilité de l'alimentation. Ses avantages compensent bien les quelques risques qu'il peut comporter.

« ...Quand un malade paraît, en l'absence de toute intervention, voué à une mort certaine, il n'y a pas à se demander si un moyen thérapeutique offre des dangers, mais s'il peut apporter quelques chances de salut. Il y a des situations où il n'y a pas de pire imprudence que l'excès même de la prudence. »

V. — *Exalgine*

Eruption médicamenteuse due à l'exalgine. *(Bulletin de la Société de Thérapeutique*, mars 1898).

L'éruption dont je publie la description ne se distingue pas par sa forme des éruptions consécutives à l'usage de l'antipyrine. Elle ne présenta de particulier que son intensité vraiment exceptionnelle, et le fait d'avoir été provoquée par l'exalgine ce qui n'avait jamais été encore signalé.

VI. — *Fer*

A propos de la médication ferrugineuse, avec M. Debierre. *(Comptes rendus de la Société de biologie*, 1885).

Les conclusions de ce travail sont les suivantes :

1° Sous l'influence de la médication ferrugineuse, la richesse du sang en fer augmente sensiblement, et beaucoup plus vite que le nombre des globules : c'est ainsi que, chez un chien anémié par une forte saignée, la quantité de fer contenue dans un kilogr. de sang, qui était avant la saignée 0 gr. 518, s'éleva, sous l'influence d'un traitement ferrugineux prolongé un mois, à 0 gr. 557, soit une augmentation de 7,5 %. Le nombre des globules n'avait cru dans le même temps que de 4 %. Cette constata-

tion corrobore celles de M. Hayem. Elle s'en distingue en ce que, pour la première fois, l'augmentation de la proportion de fer dans le sang était établie directement par un dosage du fer, au lieu de l'être par une évaluation colorimétrique de l'oxyhémoglobine.

2° Pendant toute la durée du traitement ferrugineux, l'excrétion de l'urée est notablement diminuée (dans la proportion de 33 °/₀) malgré la persistance du même régime alimentaire. La médication ferrugineuse provoque donc un ralentissement dans la désassimilation des matériaux azotés. Ce résultat est en contradiction avec les chiffres fournis par Petrowski, et en général avec les résultats de l'expérimentation clinique, mais cette contradiction est facile à expliquer : les malades soumis à un traitement ferrugineux ne sont pas en effet, comme dans nos expériences, astreints à un régime invariable; la médication martiale a au contraire comme adjuvant habituel une alimentation abondante et fortement azotée. Il n'est pas surprenant que, dans de semblables conditions, on constate une augmentation dans l'excrétion de l'urée; mais le fer n'y est pour rien. Dans nos expériences, au contraire, les variations d'excrétion de l'urée ont été étudiées en écartant avec soin l'influence perturbatrice de l'alimentation, et cette excrétion a paru nettement diminuée.

3° L'étude des gaz du sang et de la respiration avant et après le traitement ferrugineux témoigne au contraire d'une combustion plus active des hydrocarbonés.

Dans la même note, nous décrivons un procédé de dosage du fer dans le sang, qui fournit des résultats très exacts.

VII. — *Bromure et hypochloruration*

Du mécanisme de la rétention du bromure de potassium dans l'hypochloruration. *(Comptes rendus de la Société de biologie*, 16 mars 1907. Voir aussi *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*. 1900, 1904 et 1907).

Quand MM. Richet et Toulouse découvrirent que le régime déchloruré exalte d'une manière remarquable l'activité du traitement bromuré de l'épilepsie, je proposai de ce fait intéressant une interprétation que je puis résumer ainsi : Le bromure ne traverse pas l'économie comme un corps étranger quelconque; il s'y fixe, et la stabilité relative de ses combinaisons avec les tissus est bien mise en évidence par la lenteur de son élimination. Cette fixation n'est pas d'ailleurs une simple addition : le

brome se substitue en partie au chlore, et semble pouvoir le remplacer jusqu'à un certain point dans son rôle physiologique.

Si on admet, ce qui est probable, que le bromure ainsi fixé sur les tissus est le bromure thérapeutiquement actif, à l'exclusion de celui qui circule librement dans les liquides interstitiels, toutes les causes qui favorisent la substitution du brome au chlore doivent exalter l'action du bromure. Or, par analogie avec ce qui se passe dans des réactions chimiques moins complexes, la quantité de brome substituée au chlore dans les tissus doit être fonction du rapport des quantités de chlorure et de bromure contenues dans les liquides interstitiels, et non de la quantité absolue de bromure qui y circule. Il était donc à prévoir que l'on exalterait l'action des bromures tout aussi bien en réduisant la quantité des chlorures ingérés, qu'en augmentant la dose des bromures administrés. L'analyse des urines fournit la preuve de l'accroissement de la rétention des bromures au cours de la déchloruration, de leur élimination plus rapide quand on revient au régime normalement salé.

M. Toulouse, sans nier cette interprétation chimique du phénomène, la repousse au second plan Ce qui aurait pour lui le plus d'importance, c'est la modification physique produite dans l'organisme par l'hypochloruration, et notamment la diminution de tension osmotique. En d'autres termes, le chlorure de sodium n'interviendrait pas dans le phénomène comme sel chimiquement très voisin du bromure, ainsi que je l'admets, mais comme un sel alcalin quelconque.

Ma dernière note est consacrée à la réfutation de la théorie de M. Toulouse.

VIII. — *Eaux minérales*

Action des eaux minérales sur la nutrition. *(Rapport au Congrès international d'hydrologie de Clermont,* 1896). — **Traitement des dyspepsies par les eaux minérales.** (Article du *Traité des Maladies de l'estomac,* de Soupault. Paris, 1906). — **La cure de Vichy dans les dyspepsies.** *(Bulletin général de thérapeutique,* juillet 1903).

I. Chargé de présenter au Congrès international d'hydrologie de Clermont un rapport sur cette question, j'y fais d'abord la critique des procédés employés pour l'étude de la nutrition en général, et pour l'étude de l'action des eaux minérales sur la nutrition en particulier. Je trace

ensuite un programme de recherches pour les auteurs qui veulent aborder de telles études.

Dans un second chapitre, je montre combien sont encore insuffisantes nos notions relatives à l'action des eaux minérales eur la nutrition.

Enfin je termine en recherchant lee cauees de l'action des eaux minérales sur la nutrition, et surtout les causes des différences entre l'action des eaux bues à la source et des eaux transportées. Je montre que les eaux minérales, dane leur trajet eouterrain, se sont trouvées dans des conditions de température, de pression d'acide carbonique différentes de celles auxquellee elles sont soumises au moment de leur émergence. A ces conditions de température et de pression différentes correspondent, d'après les lois connues de la mécanique chimique, (deux états moléculaires différents : l'état de profondeur, l'état de surface. Je suppose (c'est une bypothèse, mais je développe les raisons qui me la font croire légitime), que la transformation du premier de ces états dans le second exige un certain temps pour se produire, et peut n'être pas intégralement réalisée, au moment de l'émergence de l'eau minérale, si bien que celle-ci conserve momentanément quelque chose de sa constitution antérieure.

La raison de la plus grande activité thérapeutique des caux à la source est, soit cette constitution particulière (les combinaisons existant à haute température poesédant vraisemblablement une action sur l'organisme différente de celle des combinaisons formées pendant le refroidissement), soit peut-être leur état dynamique. Elles sont, en effet, le siège de réactions chimiques multiples dont l'aboutissant est l'eau minérale refroidie, ce que Chaptal appelait le « cadavre » de l'eau minérale.

Si l'explication que je propose est exacte, l'activité de l'eau minérale à la source différera d'autant plus de l'activité de la même eau refroidie : 1° que la différence entre l'état chimique de la profondeur et l'état chimique de la surface est plus considérable, c'est-à-dire que l'origine de l'eau minérale est plus profonde ; 2° que le paesage de la profondeur à la surface a été plus rapide.

Ces deux conditions sont réalisées dans les sources chaudes et à fort débit. Tout le monde est en effet d'accord pour reconnaître que les eaux de ces sources sont celles qui ont à l'émergence l'action la plue énergique, et qui perdent le plus leurs propriétés originelles par la conservation.

Je ne pouvais faire intervenir, en 1894, les considérations de radio activité. Celles-ci sont loin d'ailleurs d'avoir fourni la solution du pro-

blèms; il est incontestable que l'activité des eaux minérales ne se confond pas avec leur radio activité.

II. Cet article a été écrit pour le traité des maladies de l'estomac de Soupault. Il contient une étude succincte des principales eaux minérales françaises et étrangères utilisées pour le traitement des dyspepsies, qu'il est difficile d'analyser ici. L'idée directrice du travail est qus l'indication d'une eau minérale est moins fournie par le type chimique de la dyspepsie qus par la nature du tsrrain sur lequel celle-ci s'est développée, et par les troubles de nutrition, d'innervation, parfois les affections d'organes autres que l'estomac, dont elle est souvent un simple symptôme. En d'autres termes, il est impossible de dire que telle station convient aux hyperchlorhydriques, telle autre aux hypochlorhydriques, mais on peut dire qus telle convient aux dyspepsies liées à la lithiase biliaire, telle autre à toutes les dyspepsies liées à la même perturbation du système nerveux, quel qus soit d'ailleurs le sens de l'altération du chimisme.

Au point de vue spécial du traitement hydrominéral, la dyspepsie ne doit donc pas être considérée comme une entité isolabls, mais comme une manifestation d'un état plus général, dont les troubles gastriques ne constituent qu'un des éléments. C'est cet état causal qu'il faut exactement déterminer pour poser l'indication d'une cure thermale.

III. Le dernier travail est l'application à un cas particulier de l'idée générale développée dans l'article d'ensemble précédent.

IX

ALIMENTATION ET RÉGIMES

I. — *Ration d'entretien*

De la variabilité de la ration d'entretien. *(Bulletin de la Société de Thérapeutique*, 24 décembre 1902).

Tous les auteurs, qui ont écrit sur l'hygiène alimentaire et les régimes, admettent qu'il existe une ration d'entretien identique pour tous les sujets, et s'efforcent d'en réaliser une évaluation exacte.

J'estime qu'il n'y a pas de ration d'entretien *normale* ; ce que les différents auteurs étudient sous ce nom est simplement la ration d'entretien *moyenne* : dans la réalité, chaque organisme a des besoins propres, variables de l'un à l'autre dans de très larges limites, et l'application systématique à tous les sujets de la même formule alimentaire risquerait d'aboutir, chez les uns à la suralimentation, chez d'autres à l'inanition relative, même si l'on tient compte, dans l'établissement de la ration, du poids, de la taille, de l'âge, de l'activité des sujets, de la température extérieure, bref de toutes les conditions dont l'influence sur la ration d'entretien est universellement reconnue.

Au cours de ces dernières années, de nombreux hygiénistes ont attiré l'attention sur les méfaits de la suralimentation. Ils ont groupé les observations de sujets se maintenant en très bon état de nutrition, engraissant même avec une ration très inférieure à la ration classique, et ils en ont conclu que celle-ci avait été très exagérée. Cette conclusion

n'était exacts qu'en ce qui concerne les sujets observés ; la généralisation n'en est pas justifiée, et j'ai eu fréquemment l'occasion de m'en convaincre.

C'est chsz des hystériques, et surtout chez certains arthritiques, obèses ou diabétiques, que l'on observe une réduction extrême des besoins alimentaires. Chez quelques diabétiques, si l'on tient compte du sucre qui s'élimine par l'urine, et qui ne joue par conséquent aucun rôle nutritif, on voit l'équilibre s'établir avec moins ds dix calories par kilogramme. Par contre, on ne psut parfois arrêter l'amaigrissement d'un tuberculsux qu'avec un régime correspondant à soixante calories et plus par kilogramme.

Les diabétiques, les tuberculeux sont, m'a-t-on objecté, des malades. A cela je répondrai que c'est moins à la maladie elle-même que sont dues l'augmentation ou la diminution des besoins alimentaires qu'aux prédispositions héréditaires du malade, et la preuve en est que la tuberculose se développant sur un terrain héréditairement arthritique peut être aggravée par la suralimentation. Je cite à ce sujet l'observation personnells d'une jeuns fille de souche artbritique, qui soumise à la suralimentation vit son état empirer et son poids corporel s'abaisser en neuf mois de plus de huit kilogrammes. Par la ssule réduction de l'alimentation et la substitution au régime carné d'un régime à tendances végétariennes, j'obtins une transformation complète, et la malade engraissa de quatre kilogrammes sn dsux mois.

Je conclus que, pas plus chez les malades que chez les gens sains, le régime ne peut-être établi sans une étude *individuelle* des besoins de l'organisme. Les éléments de cette étude sont, outre les variations du poids corporel sous l'influence de régimes variés, l'examen des antécédents héréditaires ou personnels. Ce qu'il faut surtout retenir, c'est qu'*il n'y a pas de régims de telle ou telle maladie, indépendant du terrain sur lsquel elle se développs*. Il n'y a pas de régime de la tuberculose, de la neurasthénie, du diabète. Il y a un régime à étudier chez chaque tuberculeux, neurasthénique ou diabétique, et les régimes peuvent être très différents chez des malades classés sous la méme étiquette nosologique.

Uns autre question que je discute dans ce travail est celle de savoir si la ration d'entretien, c'est-à-dire la ration *minimum* capable de maintenir intact le poids corporel, est sn même temps la ration *optimum*, st si, dans un excès modéré d'alimentation, l'homme ne puise pas une vigueur plus grande, une résistance plus marquée aux infections, en d'autres

termes si, à côté de la ration d'entretien, il n'y aurait pas lieu d'étudier la ration de résistance.

II. — *Diabète*

Quelques remarques sur le régime des diabétiques. *(Journal des Praticiens,* 14 juin 1902).

Dans le travail précédent j'insiste sur la nécessité d'individualiser le régime alimentaire. Dans celui-ci, je montre combien il est illogique de prescrire la même diète à tous les diabétiques, et, à l'appui de cette affirmation, j'apporte un certain nombre d'observations de malades dont le régime antidiabétique strict augmentait nettement la glycosurie, et d'autres dont les malaises s'aggravaient par le régime, malgré la diminution de la glycosurie.

J'insiste en même temps sur la nécessité du dosage de l'alimentation globale, et sur l'erreur que commettent encore beaucoup de médecins en recommandant aux diabétiques gras une alimentation abondante, « réparatrice », pourvu qu'elle ne renferme pas d'amylacés et de sucre. La plupart d'entre eux se trouvent au contraire bien d'un régime restreint, qui suffit parfois, sans qu'il soit utile d'exclure certains aliments, à faire disparaître la glycosurie tout en améliorant l'état général du malade.

Enfin j'indique en même temps un moyen de prévoir, dans chaque cas, quelle sera l'influence du régime ; c'est le suivant :

Le malade ayant vidé sa vessie le matin au réveil, on recueille l'urine sécrétée pendant les premières heures de la journée en l'absence de toute alimentation, et on y dose le sucre. Le même malade ayant d'ailleurs vidé sa vessie avant le repas de midi, on recueille l'urine sécrétée de midi à quatre heures après une alimentation ordinaire, et on y dose également le sucre.

Chez la plupart des diabétiques, on observe une différence entre les deux essais, mais cette différence est des plus variables. J'en ai observé dont l'urine, après le repas, renfermait près de soixante grammes de sucre par litre, et dont l'urine à jeun n'en renfermait pas trace ; elle déviait même à gauche le plan de polarisation de la lumière. Quelquefois au contraire, l'urine du jeûne renfermait un peu plus de sucre que celle de la digestion. Entre ces deux extrêmes, tous les intermédiaires peuvent s'observer.

Or, chez les diabétiques qui n'ont pas ou presque pas de sucre dans l'urine à jeun (les diabétiques par anhépatie de Gilbert et Lereboulet) on peut prédire un effet remarquable du régime antidiabétique. Chez ceux dont les urines du jeûne renferment à peu près autant de sucre que les urines ds la digestion, le régime strict n'aura qu'un effet médiocre, parfois mauvais.

III. — *Estomac*

Le régime alimentaire des hyperchlorhydriques. *(Presse médicale,* 13 mars 1901).

Doit-on conseiller aux hyperchlorhydriques une alimentation albuminoïde, ou une alimsntation plutôt féculente et grasse ? Les substances albuminoïdes et notamment la viande sont les aliments les mieux digérés par les dyspeptiques de ce groupe ; ce sont ceux qui, en fixant l'acide chlorhydrique, calment le mieux leurs douleurs. Par contre, les féculents et les graisses excitent au minimum la sécrétion. Aussi l'un et l'autre régime ont-ils trouvé des partisans convaincus.

En réalité, ici encore il faut individualiser le régime. Il n'existe pas une formule alimentaire que l'on puisss distribuer à tous les hyperchlorhydriques. Dans les cas d'hyperchlorhydrie légère, s'accompagnant de malaises insignifiants, ou dans l'intervalle des crises de l'hyperchlorhydrie intermittente, un régime peu azoté, qui assure au maximum le repos de l'estomac, est à tous points ds vue recommandable. Si le malade souffre, on se trouve en quelque sorte acculé à la nécessité d'une alimentation très azotée qui seule soulage les douleurs, au risque de stimuler davantage la sécrétion. On devra du moins s'efforcer de recourir aux moins excitants des aliments albuminoïdes, notamment au lait, préférer les œufs à la viande et au pain qui ont l'action excitante la plus accentuée ; et on devra tendre à revenir à l'usage des féculents et des graisses, dès que les phénomènes douloureux s'atténueront.

La formule que je donne ici n'a pas elle-même un caractère absolu. Les hyperchlorhydriques sont loin de constituer une famille homogène, et il y a lieu souvent de tenir compte de l'origine de l'hyperchlorhydrie plus que de l'hyperchlorhydrie elle-même.

J'ai résumé dans mon *Hygiène du dyspeptique* déjà citée, les règles d'alimentation applicables aux autres affections gastriques.

IV. — *Foie*

Le régime dans les maladies du foie. (Rapport présenté à la *Société de thérapeutique*, 24 février 1904).

Dans ce rapport, je m'efforce de poser les bases scientifiques du régime dans les maladies du foie. J'étudie, dans ce but, les rapports du foie avec les aliments : 1° dans l'intestin par l'intermédiaire de la bile, c'est-à-dire sa fonction digestive ; 2° dans le foie lui-même après élaboration digestive et absorption, c'est-à-dire sa fonction d'assimilation. Recherchant ensuite les modifications pathologiques des fonctions hépatiques, j'admets qu'elles peuvent consister soit en une excitation, soit en une déchéance de ces fonctions. Ces *hyperhépaties* ou *hypohépaties*, suivant l'expression de Gilbert, peuvent être partielles et n'atteindre qu'une des fonctions élémentaires du foie, biligénie, glycogénie, etc. ; il faut admettre en outre la possibilité de déviation des fonctions du foie en dehors de leur type normal (*dyshépaties*), sans qu'on puisse dire qu'elles soient insuffisantes ou exagérées.

A chacun des types d'altération pathologique des fonctions du foie devrait théoriquement correspondre un régime spécial. Tout au moins, devrions-nous diviser les aliments en deux groupes, ceux qui excitent la cellule hépatique et qui seraient réservés aux foies en état d'insuffisance, ceux qui ont une action sédative, ou pour mieux dire moins excitante, et qui seraient à conseiller pour les foies en hyperactivité.

Malheureusement si, dans les cas extrêmes, il est facile de déterminer en quel sens est dévié le fonctionnement normal du foie, s'il est bien évident, par exemple, que le foie d'Hanot est en hyperactivité, et le foie de Laennec insuffisant, il est des cas intermédiaires où il est très difficile de *doser* le fonctionnement de l'organe. Passant en revue les divers procédés qui ont été utilisés dans ce but, je suis obligé de conclure à leur incertitude.

D'ailleurs, nous ne sommes que très incomplètement informés du mode d'action d'un aliment déterminé sur telle ou telle des fonctions élémentaires de la glande hépatique Vouloir prescrire des régimes différents, suivant que la cellule hépatique est en état d'insuffisance ou de suractivité, et suivant la fonction cellulaire qui est particulièrement

altérée, me semble donc une tâche à peu près irréalisable dans l'état actuel de la science.

Notre impuissance à ce sujet n'est peut-être pas aussi regrettable qu'elle le paraît au premier abord : il est en effet des règles fondamentales qui sont applicables à tous les cas : éviter toute action nocive sur la cellule hépatique souffrante, réduire son travail au minimum indispensable pour l'entretien de l'organisme, sont des indications d'un ordre absolument général. Reste la question du régime excitant à opposer au régime sédatif; mais il est probable qu'il en est du foie comme de l'estomac, que les excitants, employés d'une manière systématique dans un cas d'hypo-fonctionnement, n'ont pour résultat, après une période d'amélioration problématique que de fatiguer l'organe et d'en exagérer l'insuffisance. Il est plus politique de proportionner son travail à ses forces. Il est probable que, quelque soit l'état de la cellule, l'aliment le meilleur pour elle est celui qui la surmène le moins.

Il m'est impossible d'analyser ici la partie de mon rapport qui est consacrée à l'étude des aliments en particulier, et au détail du régime.

Je termine mon travail par l'étude du régime dans les affections des voies biliaires. Depuis que l'origine infectieuse de ces affections en général, et de la lithiase biliaire en particulier est couramment admise, les auteurs allemands sont disposés à les considérer comme accidentelles et à dénier toute importance au régime. Je proteste avec énergie. La découverte du rôle de l'infection dans la pathogénie de la lithiase biliaire ne doit pas nous faire perdre de vue le rôle prépondérant du terrain. La lithiase biliaire est héréditaire. Bouchard l'a démontré, et mes statistiques personnelles sont sur ce point tellement convaincantes, que je ne conçois même pas comment cette hérédité a pu être mise en doute. Seulement, ce qui est héréditaire, ce n'est pas la lithiase elle-même, c'est la prédisposition à l'infection lithiasique, et cette prédisposition c'est dans un trouble de la nutrition qu'il faut la chercher.

Un régime alimentaire s'impose donc dans la lithiase biliaire.

Ce rapport fut suivi d'une discussion, dans laquelle M. Albert Robin a soutenu la thèse opposée à la mienne. Tout en admettant, comme moi, l'incertitude des différents procédés de dosage de l'activité hépatique pris isolément, il pense que, de leur comparaison, on peut tirer des conclusions plus précises que je ne l'ai admis, et il établit deux régimes différents suivant que le foie est en hyperactivité ou en état d'insuffisance.

X

DIVERS

I. — *Peroxydase*

Contribution à l'étude des ferments oxydants : sur la peroxydase du pus. *(Comptes rendus de la Société de Biologie*, mars 1898).

On connaissait depuis les recherches de Klebs (1868) la propriété que présente le pus de bleuir la teinture de gaïac. Quand furent découvertes les oxydases, on attribua à une oxydase cette réaction. Je montre qu'en réalité le pus ne renferme pas d'oxydase, mais bien un corps capable de fixer sur la résine de gaïac l'oxygène de l'eau oxygénée ou de peroxydes analogues, et je propose de réserver à ces ferments particuliers, que M. Bourquelot avait désigné sous le nom d'oxydants indirects, le nom de *peroxydases* conforme à la terminologie adoptée par Duclaux.

La teinture de gaïac n'est pas le seul réactif qui puisse déceler l'existence de la peroxydase dans le pus. La paratoluidime, l'orthotoluidime, la paraphénylène diamine, l'hydroquinone, le pyrogallol, le gaïacol, etc., se colorent au contact du pus et de l'eau oxygénée, mais non pas du pus seul, à moins que la aolution des réactifs ne soit déjà en partie oxydée, et ne se soit chargée de peroxydes en s'oxydant.

Un demi milligramme de pus est suffisant pour obtenir la réaction bleue au contact de l'eau oxygénée et de la teinture de gaïac. La putréfaction ne détruit pas la peroxydase.

La peroxydase semble beaucoup moins sensible à l'action de la température que la plupart des diastases. C'est ainai que le bleuissement du

gaïac se produit encore, bien que faiblement, à — 10°. Une solution au dixième de pus neutralisé dans de l'acide acétique centinormal maintenue une heure à 120° réagit encore vivement sur le mélange de teinture de gaïac et de bioxyde d'hydrogène. En solution neutre la peroxydase est moins stable ; en solution dans la soude centinormale elle résiste longtemps à 100°, mais est détruite à 120°.

Les acides et les alcalins retardent l'action de la diastase. Il en est de même de certains antiseptiques.

La peroxydase peut être extraite du pus par les procédés généraux de préparation des diastases.

II. — *Trypsine*

Sur un procédé de recherche et de dosage de la trypsine, et généralement des ferments capables de dissoudre la gélatine. (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 24 mars 1900).

J'ai étudié pour la recherche et le dosage de très petites quantités de trypsine le procédé de Mette, en substituant à l'albumine la gélatine colorée au violet de méthyle. Celle-ci avait déjà été utilisée par Fermi, mais dans de mauvaises conditions. La dissolution de la gélatine est plus rapide que celle de l'ovalbumine, elle est d'autant plus rapide que la gelée est moins concentrée. Le procédé est d'une sensibilité exquise.

On apprécie aisément à l'œil des différences de longueur correspondant à un centième de milligramme de gélatine dissoute. La proportionnalité des longueurs dissoutes aux temps, et, dans certaines limites de concentration, aux racines carrées des quantités de ferment (loi de Schütz Borissow) est moins constante que dans les dosages de pepsine avec l'ovalbumine, surtout quand les solutions sont très étendues.

III. — *Gaz de l'eau*

Nouveau procédé de dosage de l'oxygène dissous dans l'eau. (*Bulletin de la Société chimique de Paris*, 1891). **Sur le dosage des gaz dissous dans l'eau.** (*Annales de la Société des sciences industrielles de Lyon*, 1887).

I. — Le dosage de l'oxygène dissous dans une eau potable peut permettre de juger du degré de sa pollution par les matières organiques

(eaux d'égouts, etc.) et du degré de sa purification progressive, quand il s'agit d'un cours d'eau par sxemple.

Le principe que je propose pour ce dosage est le suivant : l'oxygène est absorbé par du tartrate ferreux en solution alcaline ajouté goutte à goutte à l'eau examinée, colorée avec un peu de phénosafranine. Dès que l'oxygène libre a complètemsnt disparu, la première goutte de sel ferreux ajoutés en excès provoque la décoloration du liquide. La solution alcaline ds tartrate ferreux se produit au cours même de l'opération par l'écoulement d'une solution de sulfats ferreux dans l'eau additionnée de sel de seignette et de soude caustique.

Le dosage se fait à l'abri de l'air, dans un appareil très simple, que je décris dans ma note, et qui constitue une sorte de baromètre tronqué. L'opération est rapide est très exacte. Lss nitrates et les nitrites, qui exercent sur la plupart des procédés de dosage de l'oxygène dissous une influencs fâcheuss, ne troublent en rien l'analyse. Parmi les matières organiques, seulss celles qui, comme le glucoss, possèdsnt une action réductrice énergique, sont un obstacle au dosnge ; mais on a pu ajouter à l'eau analysée de l'urine, de l'albumine, une infusion de terre végétale, sans modifier en rien les résultats.

J'ajoute que l'appareil, que je décris dans cstte note, se prête très bien au dosage de l'oxygène dissous par le procédé de Schützenberger, dont il permet de simplifier notablement les manipulations, et est en général très commode pour réaliser tous les dosagss ou réactions qui doivent être effectués à l'abri de l'nir.

II. — Les appareils, dans lesquels l'eau à analyser est soumise à l'ébullition, ne permettent pas de déterminer la quantité de gaz contenue dans l'eau à l'état de dissolution simple. Une partie de l'acide carbonique combiné se dégage en effet à l'ébullition. La machins pneumatique à mercure, qui permet d'opérer l'extraction des gaz dissous avec une grands exactitude, n'est d'ailleurs pas un appareil facilement transportable, inconvénient d'autant plus grand que le dosage des gaz de l'eau n'a d'intérêt que s'il est effectué au moment du même puisage.

J'ai proposé un appareil de construction simple, facile à transporter, utilisant, comme celui de M. Armand Gautier, le vide produit par l'ébullition de l'eau, et permettant d'obtenir séparément dans une même opération ce qu'on désigne en hydrologie sous les noms de : 1° gaz à l'état de simple dissolution ; 2° acide carbonique faiblement combiné ; 3° acide carbonique fortsment combiné.

IV. — *Variabilité des sécrétions*

Variabilité des sécrétions chez les neurasthéniques. *(Bulletin de la Société de Thérapeutique*, 1900).

Beaucoup d'auteurs ont tenté sans succès de dégager la formule urologique de la neurasthénie. A mon avis une telle formule n'existe pas, et la composition habituelle de l'urine d'un neurasthénique ne dépend pas de sa neurasthénie mais du terrain sur lequel elle s'est greffée, et variera suivant que le neurasthénique sera un arthritique, un lymphatique, un tuberculeux au début, etc.

Il existe cependant un stigmate urinaire de la neurasthénie, c'est la variabilité de la sécrétion, cette variabilité n'étant d'ailleurs qu'une manifestation de la variabilité générale de toutes les sécrétions, urinaire, gastrique, salivaire, sudorale, etc.

Les variations sécrétoires, dont je rapporte des exemples, ne se produisent apparemment pas sans cause ; mais, par suite de la sensibilité excessive avec laquelle les neurasthéniques réagissent à certaines excitations, ces causes sont tellement hors de proportion avec l'effet produit, qu'à un examen superficiel elles peuvent passer inaperçues et les variations paraître spontanées. C'est ainsi que j'ai eu l'occasion de constater l'apparition d'une polyurie excessive (six litres d'urine par jour) sous l'influence d'un demi-litre d'une eau minérale diurétique, la transformation en quelques jours de traitement très modéré d'une hypochlorhydrie caractérisée ($H = \text{traces}$; $C + H = 1{,}1$), en hyperchlorhydrie manifeste ($H = 1{,}61$; $C + H = 2{,}56$), etc.

Cette variabilité sous l'influence de causes minimes est à coup sûr une expression de cette « faiblesse irritable » qui reste la caractéristique la plus frappante de l'état neurasthénique,

---

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

Titres scientifiques et fonctions 5
Travaux scientifiques. Liste chronologique. 7
Travaux scientifiques. Analyses. 17

I. — ORGANISMES INFÉRIEURS. 17

I. — Recherches sur l'Aspergilline 17
II. — Recherches sur le champignon du Muguet 19
III. — Action de l'acide sulfureux sur quelques champignons inférieurs et en particulier sur les levures alcooliques 32
IV. — Dédoublement de l'acide lactique inactif par les moisissures . . . 33
V. — Recherches sur le vibrion septique 35

II. — ABSORPTION CUTANÉE. 37

III. — INTOXICATIONS. 42

I. — Oxyde de carbone 42
II. — Baryum. 46
III. — Plomb 47
IV. — Morphine 49
V. — Alcool 50
VI. — Toxines gastriques. 51
VII. — Toxine hydatique 52
VIII. — Ovotoxine 53

IV. — SANG 54

I. — Combinaison de l'hématine avec le bioxyde d'azote 54
II. — Recherches sur les précipitines 55
III. — Recherches sur la transfusion du sang. 61
IV. — La recherche du sang en médecine légale. 64

V. — ESTOMAC ET DIGESTION. 67

I. — Quelques influences modificatrices de la digestion gastrique . . . 67
II. — Analyse du suc gastrique 70
III. — Névroses gastriques 77
IV. — Toxines gastriques. 80

PAGES
V. — Sténose spasmodique du pylore 80
VI. — Retentissements éloignés des dyspepsies gastriques 81
VII. — Traitement des maladies de l'estomac 82
VIII. — Publications critiques 83

VI. — FOIE ET BILE 84

I. — Recherches sur la glycosurie alimentaire. 84
II. — Recherches sur la bile. 88
III. — Diarrhée chronique liée à la lithiase biliaire 91
IV. — Chirurgie biliaire 92
V. — Régime dans les maladies du foie. 92

VII. — REIN ET URINE. 93

I. — Influence de l'orthostatisme sur le fonctionnement du rein. . . . 93
II. — Albuminurie d'origine alimentaire 96
III. — Néphrotoxines 97
IV. — Analyse de l'urine 98

VIII. — THÉRAPEUTIQUE. 104

I. — Applications locales de salicylate de méthyle 104
II. — Bicarbonate de soude 105
III. — Acide chlorhydrique et pepsine 112
IV. — Lavage de l'estomac 113
V. — Exalgine 115
VI. — Fer 115
VII. — Bromure et hypochloruration 116
VIII. — Eaux minérales 117

IX. — ALIMENTATION ET RÉGIMES 120

I. — Ration d'entretien 120
II. — Diabète 122
III. — Estomac. 123
IV. — Foie 124

X. — DIVERS. 126

I. — Peroxydase. 126
II. — Trypsine 127
III. — Gaz de l'eau 127
IV. — Variabilité des sécrétions 129